Postverlagsort Berlin

ARCHIV
FÜR
GEWERBEPATHOLOGIE UND GEWERBEHYGIENE

BEGRÜNDET VON

L. TELEKY UND **H. ZANGGER**

UNTER MITWIRKUNG VON

M. BAUER-BONN · P. BENKEN-KIEL · F. BEZEMER-S'GRAVENHAGE · J. DANTIN-GALLEGO-MADRID
H. ENGEL-LANGEN · R. FABRE-PARIS · S. FORSSMAN-STOCKHOLM · L. J. GOLDWATER-NEW YORK
L. GREENBURG-NEW YORK · H. GROETSCHEL-WIESBADEN · A. GRUT-KOPENHAGEN
ALICE HAMILTON-HADLYME/CON. · W. HERGT-LUDWIGSHAFEN · B. KESIĆ-ZAGREB
A. KHAUM-WIEN · F. KOELSCH-ERLANGEN · P. LAMBIN-LÖWEN · R. E. LANE-MANCHESTER
F. LANG-LUZERN · R. T. LEGGE-BERKELEY/CALIF. · A. LETAWET-MOSKAU · P. MAZEL-LYON
E. R. A. MEREWETHER-LONDON · S. MINAMI-TOKIO · L. NORO-HELSINKI · G. C. SMITH-SYDNEY
T. E. A. STOWELL-LONDON · H. SYMANSKI-SAARBRÜCKEN · J. TEISINGER-PRAG
E. UEHLINGER-ZÜRICH · E. VIGLIANI-MAILAND

HERAUSGEGEBEN VON

E. W. BAADER HAMM
E. HOLSTEIN BERLIN
E. LEDERER MÜNCHEN

16. BAND, 4. HEFT

MIT 29 TEXTABBILDUNGEN

(ABGESCHLOSSEN AM 25. APRIL 1958)

SPRINGER-VERLAG
BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG
1958

Arch. Gewerbepath.

Preis DM 34.80

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene

Begründet 1930 von *L. Teleky* und *H. Zangger* unter Mitwirkung von *Ch. Badham, L. Carozzi, B. Chajes, L. Devoto* u. a. Band 1—6 (1935) herausgegeben von *L. Teleky* und *H. Zangger*. Band 7—12, Heft 3 (1936—1944) herausgegeben von *E. W. Baader, M. I. Bauer, H. Engel, F. Flury, E. Gross, H. Hebestreit, H. Zangger*. Redigiert von *H. Zangger, F. Flury, H. Hebestreit*. Band 13 (1954/55) herausgegeben von *E. W. Baader, L. Teleky* und *H. Zangger*. Band 14 und 15 herausgegeben von *E. W. Baader, E. Holstein, E. Lederer, L. Teleky und H. Zangger*. Berlin, Springer-Verlag.

Das Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene erscheint nach Maßgabe des eingehenden Materials zwanglos in einzeln berechneten Heften, die zu Bänden vereinigt werden.

Der Autor erhält einen Unkostenersatz von DM 20.— für den 16seitigen Druckbogen, jedoch im Höchstfalle DM 40.— für eine Arbeit.

Es wird ausdrücklich darauf aufmerksam gemacht, daß mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag das ausschließliche Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder an den Verlag übergeht. Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind, und die auch nachträglich nicht anderweitig zu veröffentlichen der Autor sich verpflichtet.

Es ist ferner ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages nicht gestattet, photographische Vervielfältigungen, Mikrofilme, Mikrophote u. ä. von den Zeitschriftenheften, von einzelnen Beiträgen oder von Teilen daraus herzustellen.

Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit zusammen 40 Sonderdrucke unentgeltlich.

Alle Manuskriptsendungen sind zu richten an:

Professor Dr. Dr. E. W. Baader, Hamm (Westf.), Lisenkamp 17

oder *Professor Dr. E. Holstein, Berlin-Köpenick, Ostendorfstraße 43*

oder *Dr. med. habil. E. Lederer, Regierungsmedizinaldirektor, München 13, Winzererstraße 9*

Im Interesse der gebotenen Sparsamkeit wollen die Herren Verfasser auf knappste Fassung ihrer Arbeiten und Beschränkung des Abbildungsmaterials auf das unbedingt erforderliche Maß bedacht sein.

Springer-Verlag

Heidelberg
Neuenheimer Landstraße 28—30
Fernsprecher 27901

Berlin W 35
Reichpietschufer 20
Fernsprecher 130131

16. Band **Inhaltsverzeichnis** **4. Heft**

Lüchtrath, H., H. Friebel und A. v. Graevenitz, Chronische Peristonanwendung bei experimenteller Silikose. Mit 3 Textabbildungen 361

Groetschel, H., und E. Trense, Tod eines Druckers an Asthma bronchiale nach Umgang mit Naßzerstäubemitteln 375

Mierzecki, H., und M. Miklaszewska, Die Aktivitätsveränderungen der Katalase im Laufe der Sensibilisierung und Vergiftung der Haut durch industrielle chemische Verbindungen 387

Minden, H., und H. Thiele, Der Porphyrinstoffwechsel bei der Bleivergiftung. Mit 5 Textabbildungen 396

Koelsch, F., Die beruflichen Arsenschäden im Weinbau und in den gewerblichen Betrieben 405

Carstens, M., O. Brinkmann, H. J. Lange, A. Meisterernst und H. Schlicht, Beiträge zur Pathophysiologie der Staublungenkrankheit im Bergbau. II. Mitteilung. Der Geltungsbereich der Sollwerte nach Knipping, Valentin, Venrath und Baldwin, Cournand, Richards und die dynamischen Lungenwerte von gesunden Bergleuten, Emphysembronchitikern und Silikosekranken. Mit 9 Textabbildungen 439

Carstens, M., O. Brinkmann, H. J. Lange, A. Meisterernst und H. Schlicht, Beiträge zur Pathophysiologie der Staublungenkrankheit im Bergbau. III. Mitteilung. Die statischen Lungenfunktionswerte von Bergleuten des Ruhrgebietes. Mit 5 Textabbildungen 459

Teisinger, J., und V. Fišerová-Bergerová, Über den Einfluß des zur Therapie der Bleivergiftung angewendeten Calciumdinatriumsalzes der Äthylendiamintetraessigsäure auf den Eisen- und Kupferspiegel im Blut und Urin. Mit 2 Textabbildungen 478

Köppich, A., I. Mihăilă und H. Strejan, Beiträge zum Studium des Einflusses gynäkologischer Erkrankungen auf die Arbeitsleistung am laufenden Band in der Konfektionsindustrie. Mit 5 Textabbildungen 490

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinn der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 16, S. 361—374 (1958)

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Bonn
(Direktor: Prof. Dr. H. Hamperl)
und dem Pharmakologischen Institut der Universität Bonn
(Direktor: Prof. Dr. Dr. W. Schulemann)

Chronische Peristonanwendung bei experimenteller Silikose*

Von

H. Lüchtrath, H. Friebel und A. v. Graevenitz, Bonn

Mit 3 Textabbildungen

(Eingegangen am 27. November 1957)

Polyvinylpyrrolidon (PVP) in physiologischer Salzlösung kolloidal gelöst, wurde als Blutflüssigkeitsersatz („Periston"[1], mittleres Molekulargewicht 30000) in die Therapie eingeführt. Weiterhin wird es u. a. zur Entwässerung bei Ödemen, Entgiftung bei Intoxikationen und als Schutzkolloid verwendet („Periston-N"[1], mittleres Molekulargewicht 12600). Die letztgenannten Eigenschaften haben Hirsch und Voigt ausgenutzt, um die Bildung von Nierensteinen zu verhindern. Klosterkötter berichtet, daß PVP als Schutzkolloid für Globuline gegenüber Polykieselsäure wirkt. Schmidt-Matthiesen konnte die Entwicklung silikotischer Knötchen verzögern, wenn er kolloidales Siliciumdioxyd zusammen mit PVP ins Gewebe injizierte. Im Gewebe fehlten die sonst nach Siliciumdioxyd auftretenden Nekrosen; Degenerationszellformen waren selten und die Ausdehnung des Reaktionsherdes war bedeutend kleiner. Nach seiner Ansicht schaltet PVP die toxische, eiweißfällende Wirkung der Kieselsäure aus.

Die Vorstellung seiner entgiftenden Wirkung gegenüber Kieselsäure kann in Parallele gesetzt werden zu Berichten über eine entgiftende Funktion gegenüber anderen Stoffen (bakterielle Toxine bei Tetanus, Scharlach, Typhus u. a.) (Weese, H., R. Schubert, E. Bickel, J. Dieckhoff, K. Hummel u. v. a.). Sie beruht nach Schubert und Fischer offenbar auf einer gewissen, reversiblen adsorptiven Bindung von Makromolekülen aber auch nicht-makromolekularen Stoffen wie z. B. Harnstoff und Kreatinin. Beuchelt hält diesen Wirkungsmechanismus für noch nicht völlig geklärt. Schubert sieht aber auch in der guten Vehikelfunktion des PVP, die einen schnellen Abtransport und die Ausscheidung durch die Nieren ermöglicht, einen Grund für die Entgiftung.

Die Beobachtung von Schmidt-Matthiesen ermutigte uns, die Frage, ob PVP die Entwicklung einer pulmonalen Silikose verzögern oder verhindern kann, im Tierexperiment zu untersuchen. Haben doch frühere Untersuchungen gezeigt, daß diese Krankheit bei Ratten in reproduzierbarer Weise hervorgerufen werden kann und einen gesetzmäßigen Verlauf nimmt (King u. Mitarb., Schmidt u. Lüchtrath u. a.).

* Herrn Prof. Dr. Dr. W. Schulemann zum 70. Geburtstag.

[1] Warenzeichen.

Methodik

200—250 g schwere weiße Laboratoriumsratten erhielten eine intratracheale Injektion (Methode Kettle u. King), von 50 mg gemahlenem Quarz (Korngröße $< 5\,\mu$), aufgeschwemmt in 1 ml Aqua dest. Diese Suspension ruft fortschreitende fibrotische Lungenveränderungen hervor, die nach 6—9 Monaten ihren Höhepunkt erreichen (Lüchtrath, King u. a.).

Einem Teil der so vorbehandelten Ratten wurde PVP in Form von 4%iger Periston- oder Periston-N-Lösung verabfolgt. Bei parenteraler Zuführung wurden jeder Ratte an 3 Tagen der Woche 2 ml eines der Präparate subcutan unter die Rückenhaut injiziert. Die Injektionen begannen am 3. Tage nach der intratrachealen Quarzinstallation und wurden bis zum Tode der Tiere kontinuierlich fortgesetzt. Bei Zuführung auf dem Inhalationsweg ließen wir die Ratten in einem Inhalationsraum von 1 m^3 Inhalt in Einzelkäfigen täglich 2 Stunden lang eine der PVP-Lösungen inhalieren. Das Aerosol wurde mit einem Pari-Kleinraumzerstäuber erzeugt (Betriebsdruck 1,2 atü, Flüssigkeitsverbrauch 35—40 ml/Std, Tröpfchengröße zwischen 1—5 μ; Temperatur der Nebelkammer 25—28°C). Bei Scheinbehandlungen wurde das Lösungsmittel für Periston und Periston-N injiziert oder inhaliert.

Während des Zeitraumes der Injektions- bzw. Inhalationsbehandlung prüften wir bei einigen Tieren (Verfahren von Friebel, v. Graevenitz u. Vreden bzw. Friebel, Mappes u. v. Graevenitz), ob eine Funktionseinschränkung des kardiopulmonalen Systems besteht. Bei diesen Untersuchungen wird anhand des Erholungsumsatzes nach Arbeit bzw. durch Vergleich der O_2-Aufnahme während und nach der Arbeit ein Anhalt über die Einschränkung der Atmungs- und Kreislauffunktion gewonnen.

Etwa 9 Monate nach Beginn der Versuche wurden die Tiere mit Äther getötet. Von allen, auch den vorzeitig gestorbenen, wurden Lungen, Herz, Nieren, Leber, Milz, und je nach Sektionsbefund auch weitere Organe histologisch untersucht. Der Grad der Staubveränderungen in der Lunge wurde nach morphologischen Gesichtspunkten beurteilt. Als Grundlage diente die von King u. Mitarb. entwickelte Einstufung nach dem Grad der Fibrose. Dabei werden der Zellreichtum der Staubherde, die Ausbildung von argyrophilen Fibrillen, von kollagenen Fasern und schließlich die hyalinen Ablagerungen berücksichtigt (s. a. Schmidt u. Lüchtrath). Grad I entspricht leichten, Grad 5 den schwersten Staublungenveränderungen.

Ergebnisse

1. Injektionsbehandlung: Versuchsbeginn mit der intratrachealen Quarzinjektion am 17. 10. 1955, Abschluß am 2. 7. 1956, Versuchsdauer also etwa 9 Monate. Eingesetzt wurden 128 Ratten, von denen 43 Periston- und 43 Periston-N-Injektionen erhielten; 42 dienten als Kontrollen. Bei Abschluß des Versuches lebten von der Periston-Serie 21, von der Periston-N-Serie 24 und von den Kontrollen 28 Tiere.

Die Mehrzahl der vorzeitig gestorbenen Ratten erlag einer interkurrent aufgetretenen akuten Stallinfektion. Diese Massenerkrankung ereignete sich etwa im 9. Monat des Injektions- bzw. im 3.—4. Monat des Inhalationsversuchs. Frühzeitig eingegangene Ratten wurden zur Beurteilung der PVP-Wirkung unter Vorbehalt herangezogen. Tiere, deren Lungen durch Absceßbildungen so weitgehend zerstört waren, daß eine Entscheidung über die Staubveränderungen nicht mehr mit genügender Sicherheit getroffen werden konnte, wurden ausgeschieden.

Makroskopisch waren in den Lungen aller Versuchstiere — gleich welcher Serie — mit der Dauer der Experimente zunehmend weiße bis grauweiße Knötchen nachweisbar. Zunächst hatten sie Stecknadelspitz- bis höchstens Stecknadelkopfgröße. Später traten offenbar durch Konfluenz und Einbeziehung größerer Lungenabschnitte entstandene, umfangreichere, derbe Schwielen auf. Auch in der Pleura fanden sich Staubknötchen. Die mediastinalen Lymphknoten waren meist vergrößert und verhärtet. Auf dem Durchschnitt erkannte man auch hier oft eine schwielige Umwandlung.

Histologisch entsprachen die Befunde der experimentellen Lungenfibrose nach intratrachealer Quarzstaubinjektion. Der Ablauf der feingeweblichen Vorgänge war — abgesehen von den frühesten Stadien — gekennzeichnet durch das Auftreten von Staubzellknötchen, durch die Entwicklung reticulärer Silberfibrillen und schließlich durch die Ausbildung von hyalin-fibrösem Schwielengewebe. *Diese Veränderungen traten übereinstimmend bei behandelten und unbehandelten Ratten auf.* Auch in den mediastinalen Lymphknoten glichen die Veränderungen dem nach Quarzstaubinstillation bekannten Bild. Sie waren allerdings dem Grad nach häufig leichter als die der Lunge.

Da die Fibrose durch die Behandlung nicht verhindert wird, bleibt zu untersuchen, ob ihre Entwicklung gehemmt bzw. verzögert wird. Dies müßte sich darin äußern, daß behandelte Tiere im Vergleich zu Kontrolltieren einen geringeren Fibrosegrad aufweisen. Eine solche Gegenüberstellung ist in der Tabelle 1 vorgenommen worden. Sie zeigt, daß die Mittelwerte der Fibrosegrade in allen Versuchsgruppen übereinstimmen.

Zu dieser Auswertung sind nur Tiere herangezogen worden, die nach dem 5. Versuchsmonat gestorben sind bzw. am Ende des Versuchs getötet wurden. In diesem Zeitabschnitt war bei allen die Lungenfibrose so weit fortgeschritten, daß die Differenz zwischen den 6 und 9 Monate behandelten Tieren vernachlässigt werden konnte.

Der Einfluß der PVP-Behandlung auf silikosebedingte Funktionsänderungen im kardiopulmonalen System wurde durch einen Vergleich des Erholungsumsatzes (Friebel, v. Graevenitz u. Vreden) von 20 mit Periston bzw. 20 mit Periston-N behandelten Ratten einerseits und 20 gesunden Tieren andererseits geprüft.

Bei dieser Untersuchung wurden die Sauerstoffaufnahme und Kohlensäureabgabe in $mm^3/cm^2/min$ im Anschluß an eine definierte Leistung auf dem Laufband bestimmt. Die Werte gleichbehandelter Tiere wurden gemittelt. Die Gaswechselwerte Periston- und Periston-N-behandelter Ratten wurden untereinander und mit denen der Kontrolltiere verglichen. Prüfung der statistischen Differenz nach der t-Methode, wobei die Mindestdifferenz für statistische Signifikanz mit 95,45% Wahrscheinlichkeit festgesetzt wurde. Bezüglich der Einzelheiten wird auf die obengenannte Arbeit verwiesen.

Bei den Periston- und Periston-N-behandelten Tieren wurde unmittelbar nach Arbeitsende eine erhöhte CO_2-Abgabe gefunden. Dieses Phänomen, das man auch bei unbehandelten silikosekranken Ratten beobachtet, kann wohl auf die krankheitsbedingte Acidose und Hyperpnoe (als Angstreaktion) zurückgeführt werden. Es läßt sich bis zur 10. Abseminute nachweisen. Bei beiden Gruppen war weiterhin die O_2-Aufnahme in der Erholungsphase gegenüber der des Normalkollektivs erhöht, besonders gegen Ende der Meßperiode, statistisch gesichert von der 30. bis zur 34. Minute. Gleiche Erscheinungen konnten auch bei unbehandelten silikosekranken Ratten beobachtet werden. *Silikosebedingte Veränderungen des Gaswechsels wurden demnach durch PVP-Injektionen (Periston oder Periston-N) nicht verhütet.* Wieweit die Veränderungen des Gaswechsels als Ausdruck einer vergrößerten Sauerstoffschuld durch pulmonale Insuffizienz gewertet werden können, wird in oben angeführter Arbeit erörtert.

2. Inhalationsbehandlung. In einem Vorversuch inhalierten 5 Ratten unter den gleichen Bedingungen, unter denen die PVP-Versuche durchgeführt wurden, 5 Std lang ein Gemisch von 80 Teilen Periston und 20 Teilen Tusche. Histologisch wurde die Tusche in den Alveolen der Tiere gefunden. Mit dieser Untersuchung wurde gesichert, daß die Apparatur den an sie gestellten Forderungen genügte.

Der Hauptversuch begann am 6. 1. 1956 und wurde am 2. 10. 1956 abgeschlossen. Von 135 mit Quarz vorbehandelten Ratten ließen wir 45 Periston, 45 Periston-N und 45 das Periston-freie Lösungsmittel inhalieren. Auch hier ging ein Teil der Versuchstiere frühzeitig an der Seuche zugrunde. Nach 9monatiger Behandlung lebten noch 18 Ratten der Periston-, 26 der Periston-N-Serie und 23 Kontrolltiere. Sowohl makroskopisch als auch bei der histologischen Untersuchung zeigten

Tabelle 1. *Fibrosegrade nach Injektionsbehandlung*

Fibrosegrad	Periston-Behandlung		Periston-N-Behandlung		Kontrolle	
	Zahl der Tiere	mittlere Versuchsdauer in Monaten	Zahl der Tiere	mittlere Versuchsdauer in Monaten	Zahl der Tiere	mittlere Versuchsdauer in Monaten
I	—	—	—	—	—	—
II	3	$8^2/_3$	3	$6^1/_3$	2	$7^2/_3$
III	8	$7^2/_3$	8	$8^2/_3$	7	$8^2/_3$
IV	2	$8^2/_3$	3	$8^2/_3$	10	$8^2/_3$
V	10	$8^1/_3$	13	$8^1/_3$	11	$8^1/_3$
	Gesamtzahl	mittlerer Fibrosegrad	Gesamtzahl	mittlerer Fibrosegrad	Gesamtzahl	mittlerer Fibrosegrad
	23	3,8	27	4,0	30	4,0

sich in allen 3 Gruppen die gleichen silikotischen Veränderungen. Sie stimmten auch mit denen überein, die bei Tieren mit Injektionsbehandlung gefunden wurden. Eine Beschreibung erübrigt sich daher. Über

Tabelle 2. *Fibrosegrade nach Inhalationsbehandlung*

Fibrosegrad	Periston-Behandlung		Periston-N-Behandlung		Kontrolle	
	Zahl der Tiere	mittlere Versuchsdauer in Monaten	Zahl der Tiere	mittlere Versuchsdauer in Monaten	Zahl der Tiere	mittlere Versuchsdauer in Monaten
I	—	—	—	—	—	—
II	1	$6^2/_3$	—	—	1	9
III	9	$8^2/_3$	7	9	9	$8^2/_3$
IV	6	$8^2/_3$	8	$8^2/_3$	4	9
V	9	$8^1/_3$	9	9	9	$8^2/_3$
	Gesamtzahl	mittlerer Fibrosegrad	Gesamtzahl	mittlerer Fibrosegrad	Gesamtzahl	mittlerer Fibrosegrad
	25	3,92	24	4,08	23	3,91

den Fibrosegrad gibt die Tabelle 2 Auskunft. Sie ist nach den gleichen Richtlinien wie die Tabelle 1 zusammengestellt. Der Vergleich der Mittelwerte zeigt auch hier deutlich, daß keine Verhinderung oder auch nur geringgradige Verzögerung durch die Peristonbehandlung erzielt worden ist. Der Einfluß von inhaliertem PVP auf die silikoseabhängigen Gaswechseländerungen wurde in diesem Falle orientierend nach der Methode von Friebel, Mappes und v. Graevenitz bestimmt.

Die Sauerstoffaufnahme wurde während der Laufleistung ermittelt und zum O_2-Verbrauch in der anschließenden Erholungsphase in Beziehung gesetzt. Eine relativ erhöhte O_2-Aufnahme in der Erholungsphase läßt Rückschlüsse auf eine vergrößerte Sauerstoffschuld zu und kann daher als Insuffizienzzeichen gewertet werden.

Acht Tiere aus der Periston-Serie wurden zum Arbeitsversuch herangezogen (Laufleistung 25 m/min). Als Vergleich dienten die durchschnittlichen Gaswechselwerte eines Kollektivs von Normaltieren bei gleicher Arbeitsleistung. Eine Insuffizienz des Gaswechsels fand sich bei 3 der peristonbehandelten Silikose-Ratten, bei denen die Behandlung also unwirksam war.

Speicherung

Die mit PVP behandelten Tiere erhielten im Versuchszeitraum von 9 Monaten so große Periston- bzw. Periston-N-Mengen zugeführt, daß es lohnend erschien, die Speicherungsvorgänge zu untersuchen.

Eigene Versuche, mit den verschiedensten Farbstoffen ein spezielles Verfahren zum Nachweis von PVP im Gewebe zu entwickeln, führten nicht zum Ziel; die viel verwendete, aber nicht spezifische Kongorotfärbung (Selberg) bewährte sich noch am besten. Trotzdem lassen sich nur größere Speicherungen erkennen.

Reichliche PVP-Speicherungen fanden sich nach der Injektion von Periston. Alle Ratten, die so behandelt worden waren, zeigten Ablagerungen in wechselndem Umfang. Bevorzugt war bei allen Tieren die Milz. Nicht ganz so häufig traf man sie in der Leber (18mal sicher, 5mal fraglich), in manchen Lymphknoten und in den Nieren (20mal).

Auch in den Lungen wurde das gespeicherte Material an manchen Stellen gefunden (4mal).

Die Speicherung erfolgte in histiocytären Zellen, teilweise in Form feiner Tröpfchen, so daß diese Zellen ein schaumiges Cytoplasma aufwiesen (Schaumzellen im Sinne von Bargmann, Ammon u. Müller). In anderen Zellen fanden sich großtropfige Ablagerungen mit vakuoliger Umwandlung. Besonders in der Milz war die grobe Speicherung häufig. Dieses Organ erhielt dadurch ein charakteristisches Aussehen mit eigentümlicher Wabenstruktur. Periston wurde nicht nur

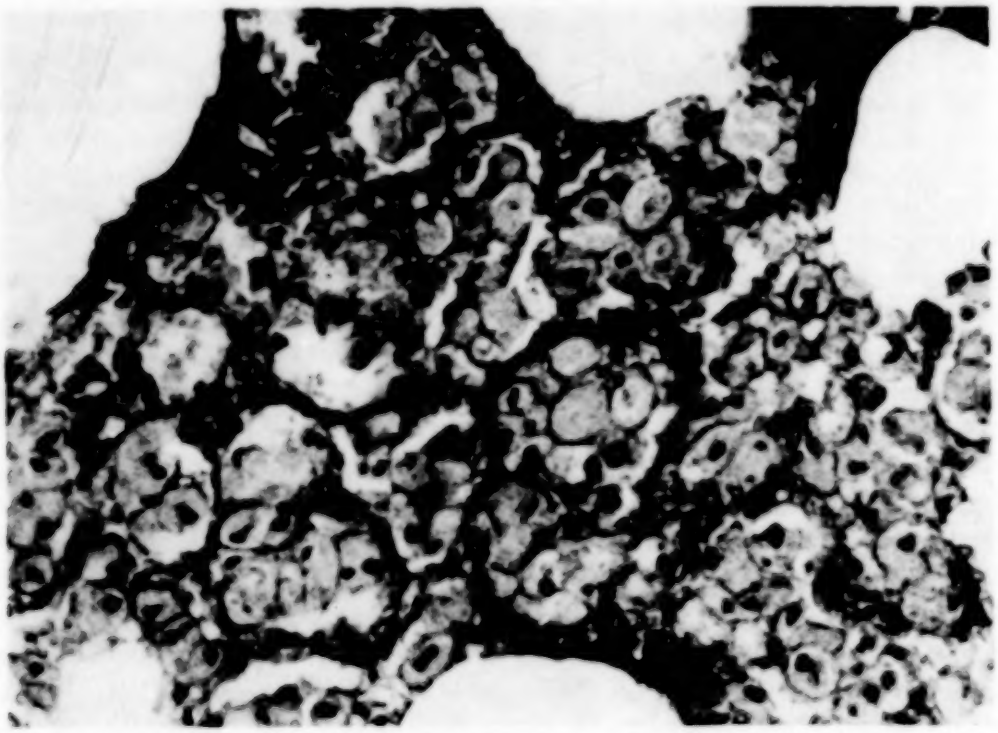

Abb. 1. Peristonspeichernde „Schaumzellen" in den Lungenalveolen nach subcutaner Injektion von Periston. Weigert-Elastica vanGieson. Abbildungsmaßstab: 370:1

in den Zellen der roten Pulpa beobachtet, sondern ebensooft auch in den Malphigischen Körperchen, wo es in Reticulumzellen eingeschlossen war. In der Leber lag es in geschwollenen und vergrößerten Kupferschen Sternzellen. Viel schwieriger und oft unsicher war sein Nachweis in den Leberepithelien, wo es meist in sehr feintropfiger Anordnung angetroffen wurde. In den Lymphknoten trat die Speicherung in erster Linie in den Sinus, besonders in den Randsinus und nur bei höheren Graden gelegentlich auch in den Lymphfollikeln auf. In den Nieren fanden sich meist nur kleintropfige Ablagerungen und zwar in den Glomerulusdeckzellen und in den Tubulusepithelien vorwiegend der gewundenen Abschnitte. In wenigen Fällen ließen sich auch Peristoneinschlüsse in den Zellen des Zwischengewebes erkennen. Nennenswerte Zeichen von Peristonausscheidung mit dem Harnstrom waren histologisch nicht zu beobachten. Vereinzelt auftretende Cylinder ließen sich nicht immer mit Sicherheit auf das Periston zurückführen. Manchmal bestanden auch Speicherungserscheinungen in der Nebennierenrinde.

Besonders bemerkenswert erscheint das Auftreten von PVP in der Lunge bei der Injektionsbehandlung. Es lag dort in großen Alveolar-

phagocyten in der Lichtung der Alveolen, die gelegentlich von solchen „Schaumzellen" regelrecht verstopft waren (Abb. 1). Auch die Hiluslymphknoten waren an der Ablagerung dieses Materials beteiligt (Abb. 2).

Die Injektion von Periston-N hinterließ bedeutend geringere Ablagerungen. Nur einzelne Tiere wiesen erkennbare Speicherungserscheinungen auf (6 von 37 Ratten), bei 3 weiteren waren solche nur zu vermuten. Auch hier war in erster Linie die Milz, weniger die Leber, betroffen, während

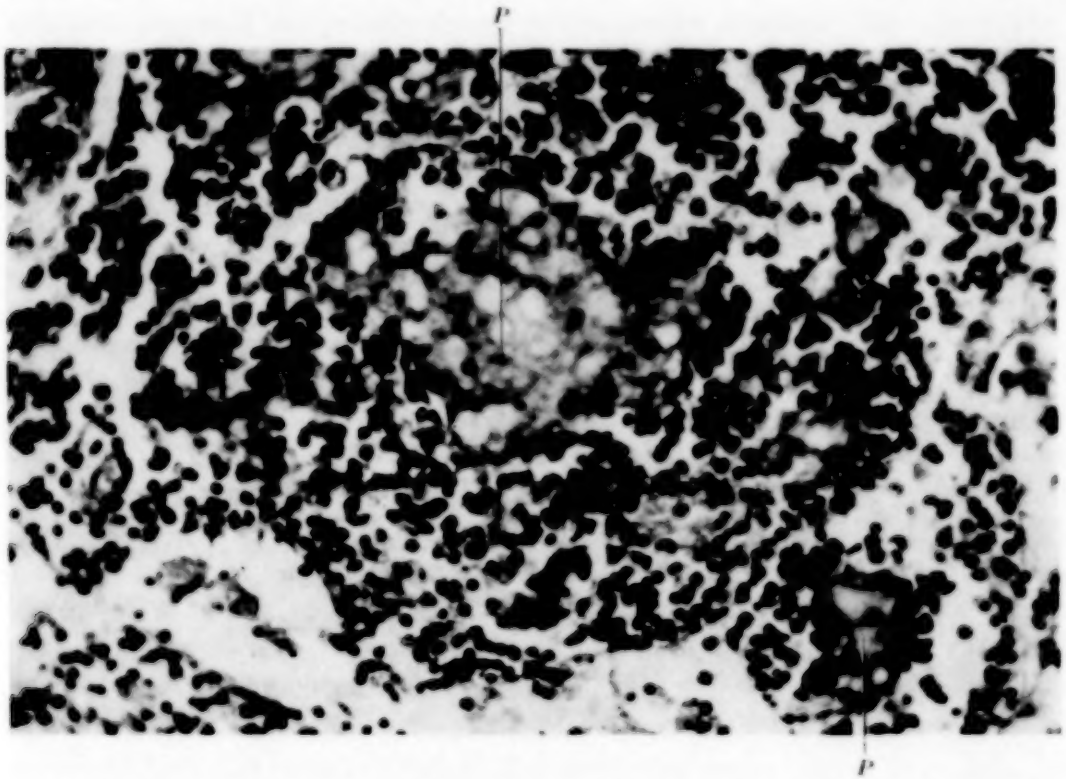

Abb. 2. Peristonspeicherung (*P*) in Hiluslymphknoten. Hämatoxylin-van Gieson. Abbildungsmaßstab: 360:1

in den Lungen Periston-N nur in einem Fall sicher nachgewiesen wurde und auch die Nieren nur hin und wieder beteiligt waren.

Nach der Inhalation von Periston fanden sich bei keinem der 42 Tiere eindeutige, wohl aber bei 4 Ratten fragliche Speicherungen in der Milz oder Leber. Ähnliche Ergebnisse wurden nach der Inhalation von Periston-N erhalten. In einem Fall bestand eine Speicherung in den Hiluslymphknoten und der Milz, bei weiteren 3 Tieren ließ sich eine solche in Milz, Leber oder im mesenterialen Fettgewebe vermuten.

Bemerkenswert war die starke Hämosiderose bei vielen Ratten. Sie war gekennzeichnet durch Einlagerung von feinkörnigem Pigment oder gröberen Schollen in Reticulumzellen oder Sinusendothelien. Auch bei diesem Befund war die Milz ganz besonders betroffen. Allerdings wurde auch eine gewisse Hämosiderose gelegentlich in den Lymphknoten und in der Leber beobachtet, doch wurden

diese Untersuchungen nicht systematisch durchgeführt. Die eisenspeichernden Zellen enthielten oft außerdem PVP. Manchmal beobachtete man sogar intracelluläre Peristontropfen mit einem schmalen Saum, der eine positive Berliner-Blau-Reaktion ergab.

Tumoren

Bei 6 unter 263 Versuchstieren, von denen 152 über 5 Monate beobachtet worden waren (s. Tabelle 1 und 2), fanden sich bereits makroskopisch Schwellungen. Von diesen erwiesen sich 3 als alte, eingedickte Abscesse. Die anderen waren echte Geschwülste; ein Fibroadenom der Mamma eines mit Periston-Injektionen behandelten Tieres, ein Fibrom von mannsfaustgröße in der Leistengegend bei einem mit Periston-N-Injektionen behandelten Tier und ein weiteres Fibroadenom bei einem Kontrolltier der Inhalationsserie. Zeichen für Bösartigkeit waren in keinem Fall nachzuweisen. Die Lokalisation war weit entfernt von der Stelle der wiederholten Peristoninjektionen. Bei histologischen Untersuchungen wurden keine weiteren Tumoren gefunden.

Besprechung der Ergebnisse

Lungenfibrose. Die Versuche haben eindeutig und an einem hinreichend großen Material gezeigt, daß PVP von einem mittleren Molekulargewicht um 30000 bzw. um 12600 die Entwicklung einer Lungenfibrose nach Quarzinstallation nicht beeinflußt. Weder in den feingeweblichen Eigentümlichkeiten der Quarzfibrose noch im Fortschreiten des Prozesses und seinen funktionellen Folgen für den Gaswechsel konnten Unterschiede gegenüber dem bekannten Bild verzeichnet werden. Der Beobachtungszeitraum von etwa 9 Monaten war mehr als ausreichend für die Ausbildung einer hochgradigen Fibrose, so daß nicht zu erwarten ist, daß eine länger dauernde Peristonbehandlung dieses Ergebnis noch ändern könnte. Auch in den Anfangsstadien der Silikose kommt es nach einigen Beobachtungen an frühzeitig gestorbenen Tieren (4.—6. Monat) zu keiner Verzögerung der Krankheitsentwicklung.

Dieses negative Ergebnis scheint im Widerspruch zu den Beobachtungen von Schmidt-Matthiesen zu stehen. Er fand, daß kolloidale Kieselsäure (Kieselsol BASF III/374) unter die Rückenhaut von Ratten injiziert, silikotische Knötchen erzeugt. Setzte er dem Kieselsol 2% PVP zu, so entstanden Gewebsveränderungen, die sich deutlich von denen nach reiner SiO_2 unterschieden. Die räumliche Ausdehnung der Reaktion war auf annähernd ein Viertel vermindert. Im zeitlichen Ablauf trat schon nach 48 Stunden ein stationärer Zustand ein. Die sonst üblichen Nekrosen fehlten bei den PVP-behandelten Tieren. Der Autor vermutete, daß die eiweißfällende Wirkung des Siliciumdioxyds gehemmt wird. Die eigenen Befunde zeigen nun, daß seine Ergebnisse nicht auf die Quarzfibrose der Lunge übertragen werden können.

Gegen diese Feststellung könnte der Einwand erhoben werden, daß bei unseren Versuchen das Periston gar nicht bis zu den pulmonalen Staubherden vorgedrungen ist und seine Wirkung daher nicht entfalten konnte.

Die histologische Untersuchung ergab aber eindeutig, daß Periston und auch Periston-N in Organen gefunden wurde, zu denen es nach subcutaner Injektion nur auf dem Blutwege gelangen konnte. Hierbei muß es die Lunge passiert haben. Tatsächlich fanden sich auch bei

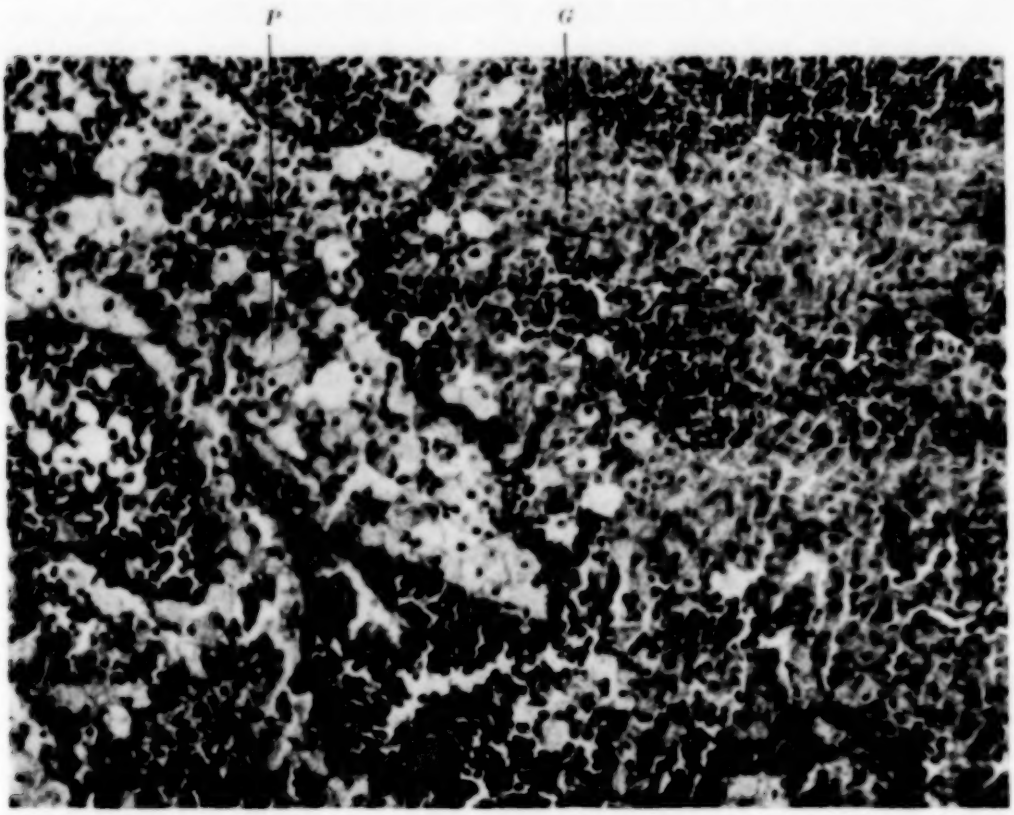

Abb. 3. Peristonspeicherung (*P*) in enger Nachbarschaft von Quarzgranulomen (*G*) in Hiluslymphknoten. Hämatoxylin-van Gieson. Abbildungsmaßstab: 180:1

einer Reihe von Tieren Peristonspeicherungen in Alveolarphagocyten. Bei der großen Reinigungstendenz der Lunge ist es gut erklärbar, daß dort nicht bei jeder Ratte größere Mengen von gespeichertem PVP beobachtet wurden. Auch das Auftreten von PVP in Hiluslymphknoten spricht für einen Zufluß aus der Lunge. Diese Befunde lassen einen Kontakt zwischen Periston und Staub in der Lunge annehmen. In den Hiluslymphknoten, wo Staubherde und Peristonspeicherung dicht nebeneinander gefunden wurden (Abb. 3), war er unmittelbar festzustellen.

Bei den Inhalationsversuchen mußte PVP ebenfalls in engste Berührung mit den Quarzteilchen kommen. Vorversuche mit Periston-Tuscheinhalation brachten uns die Gewißheit, daß Peristontröpfchen bis in die Alveolen vordringen. Die ersten Inhalationen erfolgten in

so engem Anschluß an die Quarzstaubinjektion, daß gröbere mechanische Kontakthindernisse noch nicht wahrscheinlich waren. Auch während der weiteren Versuchszeit müßte in Anbetracht der großen Mengen von Periston trotz zunehmender bindegewebiger Abkapselung des eingebrachten Quarzstaubes die Berührung mit dem PVP zumindest noch eine Zeitlang möglich gewesen sein. Wenn man hier also nur mit einer befristeten Kontaktmöglichkeit rechnen kann, so war diese vor dem Eintreten der Fibrose doch offensichtlich gegeben.

Es könnte weiterhin eingewendet werden, daß die verabreichten Peristonmengen unzureichend gewesen waren, um alle in Lösung gehende Kieselsäure zu neutralisieren und fortzuschaffen. Diesem Einwand können wir entgegenhalten, daß Periston und Periston-N bei der Injektion und Inhalation in hoher Dosis verabreicht wurden. Insbesondere bei der Injektionsbehandlung ist der Tierorganismus von Periston förmlich überschwemmt worden (Gesamtdosis/Tier = 382 ml Periston bzw. Periston-N). Derartige Mengen würden z. B. für therapeutische Zwecke beim Menschen überhaupt nicht in Betracht kommen.

Wenn daher die Anlage und Durchführung der Versuche geeignet erscheint, einen Einfluß von PVP auf die Entwicklung der quarzbedingten Fibrose zu widerlegen, so darf gefolgert werden, daß die von Schmidt-Matthiesen postulierte Wirkung des PVP: „schaltet offenbar die toxische, fällende Komponente des Siliciums aus und verhindert Zelluntergang", nur im Rahmen *seiner* Versuchsbedingungen Gültigkeit hat.

Klosterkötter kam bei andersartiger Versuchsanordnung zu den gleichen Ergebnissen wie wir.

Speicherung. Das Ausmaß der PVP-Speicherung hängt von der Molekülgröße ab. Große Moleküle werden von der Niere schlecht ausgeschieden (Hecht, Fresen, Weese, Heckner und Gehlmann, Huesselmann, Schallock, Traenckner). Auffallend war, daß bei den Inhalationsversuchen so geringe Mengen Periston im Organismus verblieben. Wir nehmen an, daß ein großer Teil — vielleicht eingeschlossen in Alveolarphagocyten — über die Atemwege wieder ausgeschieden wurde. Nach Klosterkötter soll die Proliferation von Alveolarepithelien durch PVP stark gefördert werden.

Die seuchenartige Erkrankung unserer Ratten gab Gelegenheit, die Auswirkung der PVP-Speicherung auf die Infektabwehr zu studieren. Es zeigte sich, daß eine Blockierung der diesbezüglichen Funktionen des reticuloendothelialen Systems nicht bestand. Todesfälle traten in allen Versuchsgruppen auf; statistisch auswertbare Unterschiede zwischen PVP-behandelten und den unbehandelten Tieren fanden sich nicht.

Ebenso wird durch Einlagerung von Periston die Aufnahme anderer Substanzen in die Speicherzellen offenbar nicht wesentlich beeinträchtigt. So wurde gar nicht selten Hämosiderin in den gleichen Zellen wie das Periston nachgewiesen, ein Befund, der schon früher von Fresen u. a. beschrieben worden ist. Gelegentlich zeigte sich um kleine intracelluläre Peristontropfen herum auch ein eisenpositiver Ring. Vielleicht handelt es sich dabei um eine Ablagerung von eisenhaltigem Material an diese Massen (Ammon und W. Müller,).

Auch die Befunde von Heckner und Gehlmann — Aufnahme von Tuschepartikelchen in PVP-beladene Reticulumzellen — sprechen dafür, daß die phagocytäre Funktion dieser Zellen gegenüber anderen Substanzen erhalten bleibt. Eine Blockierung des RES durch PVP ist nach Schallock und Lindner schon deswegen nicht möglich, weil die ständige Proliferation von Zellen den möglichen Ausfall ausgleichen würde. Ebenso stellte Dieckhoff keine Beeinträchtigung der Antikörperbildung fest.

Die starke Hämosiderose, vorwiegend der Milz, war ein besonders auffälliges Merkmal in unseren Versuchen. Eine Parallelität zwischen der Größe der Eisenablagerungen und der Ausdehnung der PVP-Speicherung ließ sich dabei, wie auch in den Versuchen von Fresen und Weese, nicht feststellen. Auch Kontrollratten wiesen z. T. starke hämosiderotische Veränderungen in der Milz auf, so daß wir nicht entscheiden können, ob dieser Vorgang überhaupt mit der Peristonbehandlung in Zusammenhang steht.

Histologisch nachweisbare Schäden durch Peristonspeicherung konnten an keinem Organ nachgewiesen werden, auch nicht an der Milz, wo es gelegentlich durch excessive Stapelung zum wabigen Umbau der gesamten Organstruktur gekommen war. Das phagocytierte Material ruft weder reaktive Prozesse entzündlicher noch solche proliferativer Natur hervor. Eine bindegewebige Abkapselung der Speicherherde war in keinem Falle festzustellen. Bemerkenswert ist auch, daß bei so lang anhaltender Peristonbehandlung degenerative Veränderungen fehlen. Offensichtlich hat die Ausscheidung von PVP wenigstens annähernd der ständigen Zufuhr gegenüber Schritt gehalten: Sicher im Falle des Periston-N, in einem erträglichen Ausmaß wohl auch bei Periston. Demzufolge sind histologische Bilder entstanden, die einer Mischung progressiver und regressiver Phasen der Speicherung (Fresen und Weese) entsprechen. Auch klinische Nachuntersuchungen (Stenger und Müller, Rüffer sowie Busch) an Patienten, die vor längerer Zeit Periston z. T. in großen Dosen erhalten hatten, ergaben keinerlei funktionelle Störungen. Leber- und Nierenfunktionsprüfungen waren nicht pathologisch verändert.

Am Ausscheidungsorgan, der Niere, wurden ebenfalls keine krankhaften Veränderungen beobachtet; sie waren auch nicht zu erwarten, da PVP mit einem mittleren Molekulargewicht von 30000 (Periston) bzw. von 12600 (Periston-N) verabreicht wurde. Nach Fresen und Hecht passiert PVP bis zu einem Molekulargewicht von 40000—60000 das Glomerulusfilter ohne feingeweblich faßbare Veränderungen.

Tumoren. Hueper berichtet über das Auftreten von Sarkomen bei Ratten nach längerer Peristonanwendung (bis zu 18 Monaten). Er hält es für möglich, daß das PVP dabei eine ursächliche Rolle gespielt hat. Von anderer Seite sind unseres Wissens langdauernde Peristonversuche selten durchgeführt worden. Fresen und Weese geben als längste Versuchsdauer 10 Wochen an. K. Stern verwendet PVP 3—6 Monate lang und Brass behandelte 1 Kaninchen 8 Monate. Diese Autoren haben offenbar keine Tumoren beobachtet.

Wir fanden unter 263 Versuchstieren 3 Geschwulstträger und zwar ein Kontrolltier, ein Periston- und ein Periston-N-behandeltes Tier. Ihre Tumoren gaben keinen Anhalt für Bösartigkeit, der Sitz der Geschwülste sprach nicht für einen Zusammenhang mit der Behandlung. Das Auftreten dieser wenigen Geschwülste bei behandelten und unbehandelten Tieren ist in keiner Weise ungewöhnlich, zumal die Tiere aus einer Mischzucht stammen. Wir haben demnach bei extrem hoher Dosierung innerhalb der 9monatigen Behandlungs- und Beobachtungszeit keinen Hinweis darauf gefunden, daß PVP die Entwicklung von Tumoren begünstigt.

Zusammenfassung

Bei 263 Laboratoriumsratten wurde mittels intratrachealer Quarzstaubinjektion eine Lungenfibrose hervorgerufen. Ein Teil der Tiere erhielt Polyvinylpyrrolidon (Periston oder Periston-N) in Form subcutaner Injektionen, ein anderer mußte die gleichen Präparate inhalieren. Die Behandlung wurde in beiden Versuchsgruppen kontinuierlich 9 Monate lang fortgeführt. Die Kontrollen wurden mit dem Lösungsmittel von Periston beatmet oder bekamen es subcutan eingespritzt.

PVP in den verwendeten Molekülgrößen (um 12600 bzw. 30000) beeinflußte bei Injektion oder bei Inhalation die Entwicklung der Lungenfibrose nicht. Weder in der feingeweblichen Ausprägung noch im Entwicklungsgrad der Lungenveränderungen oder in ihren funktionellen Folgen für den Gaswechsel fanden sich Unterschiede gegenüber den Kontrollen.

Die Speicherung des PVP hängt von der Molekülgröße ab. Bevorzugt wird die Milz befallen. Eine Schädigung durch — auch hochgradige — Speicherung konnte nicht nachgewiesen werden. Eine Blockierung der Funktionen des RES durch die PVP-Einlagerungen ließ sich hinsichtlich der Infektabwehr oder der Phagocytose anderer Substanzen nicht feststellen.

In der 9monatigen Behandlungszeit ergab sich trotz extrem hoher Dosierung kein Anhalt dafür, daß PVP die Entwicklung von Tumoren begünstigt.

Wir danken Fräulein Christel Doll, Frau Schmidt-Walter und Fräulein Trude Schulte für die wertvolle Mitarbeit, den Farbenfabriken Bayer und der Bergbauberufsgenossenschaft für die Förderung der Untersuchungen.

Literatur

Ammon, R.: Blutersatzmittel und ihr Schicksal im Organismus unter besonderer Berücksichtigung des Peristons. Med. Mschr. **1949**, 16. — Ammon, R., u. W. Müller: Der Einfluß hoher Peristongaben auf den Kaninchenorganismus unter besonderer Berücksichtigung der Speicherorgane. Dtsch. med. Wschr. **1949**, 465. — Bargmann, W.: Über Milzveränderungen nach Periston-Zufuhr. Dtsch. med. Wschr. **1946**, 184. — Über Milzveränderungen nach Zufuhr des Blutflüssigkeitsersatzes Periston. Virchows Arch. **314**, 162 (1947). — Beuchelt, H.: Zur Wirkung von Periston-N. In Medizin und Chemie, Bd. V, S. 235. Weinheim 1956. — Bickel, E., u. J. Dieckhoff: Kollidon und Gefäßabdichtung. Zugleich ein Beitrag zur Behandlung des experimentellen Lungenödems. Dtsch. med. J. **5**, 463 (1954). — Klinische und experimentelle Untersuchungen zur Behandlung des Tetanus mit Periston-N. Z. ges. inn. Med. **10**, 116 (1955). — Brass, K.: Morphologische Befunde bei Mensch und Kaninchen nach wiederholter Periston- (Kollidon-) Zufuhr. Frankfurt. Z. Path. **63**, 95 (1952). — Busch, H.: Gefährdet die Therapie mit kolloidalen Plasmaersatzmitteln den Patienten? Ther. d. Gegenw. **94**, 324 (1955). — Dieckhoff, J.: Zur Behandlung toxischer Krankheitszustände (Diphtherie — Scharlach — Ruhr) mit Periston. Arch. Kinderheilk. **139**, 52 (1950). — Zur Behandlung der toxischen Dysenterie mit Periston-N. Z. ges. inn Med. **7**, 682

(1952). — Der Einfluß der Kollidoninfusionen (Periston-N, Periston-K) auf die Antikörperbildung nach aktiver Typhus-, Tetanus- und Diphtherie-Immunisierung. Z. Immun.-Forsch. **111**, 226 (1954). — Fresen, O.: Versuche mit Kollidon verschiedener Teilchengröße. Verh. dtsch. Ges. Path. (33. Tagg) **1949**, 126. — Fresen, O., u. H. Weese: Das gewebliche Bild nach Infusion verschiedener Kollidonfraktionen (Periston-N, Periston, hochviskoses Periston) beim Tier. Beitr. path. Anat. **112**, 44 (1952). — Friebel, H., A. v. Graevenitz u. Vreden: Eine tierexperimentelle Methode zur O_2- und CO_2-Bestimmung in der Atemluft nach Arbeit. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. **230**, 51 (1957). — Friebel, H., R. Mappes u. A. v. Graevenitz: Über krankheitsbedingte Veränderungen des Gaswechsels bei Ratten. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. (im Druck). — Hecht, G.: Über den Mechanismus der Kollidon-Ausscheidung durch die Niere. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. **226**, 46 (1955). — Heckner, F., u. F. Gehlmann: Cytologische Beobachtungen zur Kollidon-Speicherung. Klin. Wschr. **1955**, 448. — Cytologische Beobachtungen zur Kollidon-Speicherung. Z. ges. exp. Med. **127**, 213 (1956). — Hirsch, H., u. E. Voit: Experimentelle Untersuchungen über die Verhinderung der Harnsteinbildung durch Schutzkolloidvermehrung im Harn. Klin. Wschr. **1954**, 651. — Hueper, W. C.: Polyvinylpyrrolidone a cancerogen argent on rats. Proc. Amer. Ass. Cancer. Res. **2**, 120 (1956). — Hüsselmann, H.: Speicherungserscheinungen beim Menschen nach Periston. Klin. Wschr. **1952**, 801. — Hummel, K., W. Hertlein u. R. Zöllner: Über die Beeinflussung der experimentellen Tetanus-Vergiftung durch makromolekulare Substanzen (Polyvinylpyrrolidon und Stärkederivate). Z. Immun.-Forsch. **112**, 309 (1955). — Kettle, E. H.: Experimental Pneumoconiosis. J. Path. Bact. **38**, 201 (1934). — King, E. J.: The action of variable amounts of quartz on the lungs of rats. Brit. J. industr. Med **8**, 62 (1951). — Klosterkötter, W.: Weitere Untersuchungen über die Gewebswirkung kolloidaler und molekular gelöster Kieselsäure. Arch. Hyg. (Berl.) **137**, 307 (1953) — Untersuchungen über die eiweißfällende Wirkung der kolloidalen Kieselsäure. Arch. Hyg. (Berl.) **139**, 62 (1955). — Tierexperimentelle Untersuchungen über das Reinigungsvermögen der Lunge. Arch. Hyg. (Berl.) **141**, 258 (1957). — Korth, J., u. H. Heinlein: Funktionelle und morphologische Untersuchungen über die Wirkung kolloidaler Blutersatzmittel unter besonderer Beachtung des Peristons. Arch. klin. Chir. **205**, 230 (1943). — Lindner, J.: Über die Bedeutung und das Schicksal makromolekularer Stoffe im menschlichen Organismus. Ärztl. Forsch. **10**, 275 (1956). — Rüffer, W.: Klinische Nachuntersuchungen zur Frage der Kollidon-Speicherung. Medizinische **1955**, 539. — Schallock, G.: Anatomische Untersuchungen über das Schicksal von Blutersatzmitteln im Empfängerorganismus und der durch sie ausgelösten Reaktionen. Beitr. path. Anat. **108**, 405 (1943). — Schmidt, K. G., u. H. Lüchtrath: Vergleich der Wirkungen von Quarz-, Cristobalit- und Tridymitstaub im intratrachealen Tierversuch mit Ratten. Beitr. Silikose-Forsch. H. **37** (1955). — Schmidt-Matthiesen, H.: Siliciumdioxyd und die reaktive Entstehung von Bindegewebe. Virchows Arch. **327**, 419 (1955). — Schubert, R.: Über die Ausscheidung an Periston gebundener Stoffe (Bilirubin, Indigocarmin) und einiges über die Ausscheidung von Periston selbst. Klin. Wschr. **1948**, 143. — Neue Wege der Entgiftung durch Infusion niedermolekularer Kollidonfraktionen. Dtsch. med. Wschr. **1948**, 551. — Können nicht nierenfähige Stoffe durch Bindung an künstliche nierenfähige Kolloide über die Nieren zur Ausscheidung gebracht werden? Z. klin. Med. **145**, 608 (1949). — Änderung des Tropismus durch Fremdvehikel (Kollidon) als Wirkungsprinzip bei der Serum- und Gewebswäsche. Dtsch. med. Wschr. **1950**, 140. — Die Anwendung von Periston-N zur Serum- und Zellwäsche und ihre klinische Bedeutung. Schweiz. med.

Wschr. **1951**, 1487. — Ergebnisse einer neuartigen Therapie des schweren Tetanus mit niedermolekularem Polyvinylpyrrolidon. Dtsch. med. Wschr. **1954**, 179. — Schubert, R., u. H. Fischer: Kritische Bemerkungen zu einer neuen Schnellmethode der Blutsenkunksreaktion. Med. Welt **1951**, 1512. — Schubert, R., G. Seybold u. H. Wundt: Zellsanierung durch Kollidon. Versuche an Frosch und Meerschweinchen mit Diaminreinblau, Trypanblau und niedermolekularem Kollidon. Z. klin. Med. **147**, 513 (1951). — Stenger, K., u. G. Müller: Ergebnis der Nachuntersuchung Periston-behandelter Kinder. Dtsch. med. Wschr. **1954**, 1015. — Stern, K.: Effect of Polyvinylpyrrolidone on Reticulo-Endothelial Storage. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **79**, 618 (1952). — Effect of Polyvinylpyrrolidone on immune response in mice. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **89**, 126 (1955). — Traenckner, K.: Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Peristonspeicherung in den Mitochondrien der Nierentubuli. Z. ges. exp. Med. **123**, 101 (1954). — Das Schicksal des Periston im menschlichen Körper nach histologischen Untersuchungen. Frankfurt. Z. Path. **65**, 62 (1954). — Morphologische Nierenveränderungen nach Periston beim Menschen. Frankfurt. Z. Path. **65**, 80 (1954). — Weese, H.: Blutersatzprobleme. Dtsch. med. Wschr. **1947**, 555. — Blutersatzprobleme. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. **208**, 5 (1949).

Priv.-Doz. Dr. H. Lüchtrath,
Pathologisches Institut der Universität Bonn, Bonn-Venusberg

Prof. Dr. H. Friebel,
Pharmakologisches Institut der Universität Bonn, Bonn, Reuterstr. 2

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 16, S. 375—386 (1958)

Aus der Dienststelle des Landesgewerbearztes im Hessischen Ministerium für Arbeit, Wirtschaft und Verkehr (Leiter: Regierungsmedizinaldirektor Dr. H. Groetschel)

Tod eines Druckers an Asthma bronchiale nach Umgang mit Naßzerstäubemitteln

Von

H. Groetschel und E. Trense, Wiesbaden

(Eingegangen am 25. November 1957)

Ein jüngst eingetretener Todesfall infolge Spontanpneumothorax nach einem Asthma bronchiale bei einem Drucker, der über 10 Jahre lang in einer großen hessischen Druckerei mit Naßzerstäubemitteln in Berührung gekommen war, gab den Anlaß, das in der Literatur schon mehrfach behandelte Problem des „Drucker-Asthmas" erneut aufzugreifen und eingehend zu erörtern.

Bei verschiedenen Druckverfahren haftet und trocknet die Farbe auf dem Papier nicht schnell genug, so daß beim Aufeinanderlegen der Druckbogen besondere Maßnahmen ergriffen werden müssen, um ein „Abschmieren" zu vermeiden. Früher geschah dies durch Einlegen von Makulaturpapier zwischen die Druckbogen, das sogenannte „Durchschießen" oder „Ausschießen". Dieses mußte von einer Hilfsarbeiterin besorgt werden. Diese zeitraubende und umständliche Arbeit wurde ersetzt durch die Verwendung von sogenannten „Druckzerstäubern". Durch verschiedenartig konstruierte Zerstäubungsapparate, die durch eine entsprechende Koppelung mit der Druckmaschine meist diskontinuierlich spritzen, werden verschiedene Druckzerstäubemittel auf den Druckbogen bei seinem Weg vom Druckzylinder zum Ausleger so aufgebracht, daß sie einen feinen Hauch und damit eine Trennschicht zwischen die frische Druckfarbe des unteren Bogens und den darauf zu liegen kommenden Bogen herstellen und damit das Abschmieren bzw. das Zusammenkleben verhindern. Anfangs wurde zu diesem Zweck von dem Amerikaner Grammer Paraffin oder ein ähnliches Kunstwachs benutzt, welches zunächst durch Erhitzen verflüssigt und dann auf die frisch gedruckten Bogen durch Spritzdüsen aufgebracht wurde. Dieses Verfahren wurde jedoch bald verlassen. Als Nachteil hatte sich herausgestellt eine erhöhte Unfallgefahr durch Ausgleiten der Füße und der haltenden Hände, es bestand dabei auch die Möglichkeit der Entstehung von Krebsen der Haut und der Bronchien, schließlich wurden auch stärkere Beschwerden bei den Arbeitern beobachtet, wie Appetitlosigkeit, Sodbrennen, Rauhigkeit im Hals, Brennen und Tränen der Augen, Katarrhe der Nase und der Atmungsorgane. Die Beschwerden waren als Paraffinreizung der Schleimhäute völlig verständlich. Einen Bericht über dieses Verfahren und die hierdurch bedingten Störungen gab im Jahre 1932 Meyer-Brodnitz.

In der Folgezeit ging man dann zu Kaltspritzverfahren über, wobei meist wäßrige Lösungen von Gummi arabicum oder Dextrin oder von beiden zusammen benutzt wurden. Als Konservierungsmittel wird meist Spiritus zugesetzt. Gelegentlich wurden diesen Spritzmitteln auch Methylalkohol und Vergällungsmittel, wie Pyridin und sogar Benzol beigefügt. Besonders in der Kriegszeit wurden nach Rau Gesundheitsschäden durch die Ersatzmittel Toluol und Methanol beobachtet.

Leider stellten sich aber auch bei diesen neueren Naßzerstäubungsverfahren recht bald Beschwerden ein. Als erster berichtete über derartige Klagen Humperdinck. Er fand bei einer Reihenuntersuchung von 34 Druckern und 32 Hilfsarbeitern, also im ganzen von 66 Gefährdeten, einen Fall von echtem Asthma und fünf Bronchitiden mit asthmaähnlichen Zuständen. Der Befund von Eosinophilie wies auf die allergische Natur der Erscheinungen hin. Ferner bestanden trockene Nasen- und Rachenkatarrhe mit oft erheblichen Beschwerden, ähnlich wie bei Müllern und Bäckern. Es wurden auch zwei Ekzeme und allgemeine Klagen über Kopfschmerzen, Übelkeit, Schlaflosigkeit festgestellt. Es fiel dem Autor auf, daß in Betrieben, in denen ein Drucker an Asthma oder ähnlichen Erscheinungen litt, die übrigen Mitarbeiter aus Krankheitsfurcht entweder Beschwerden überwerteten oder sogar sich unbewußt einbildeten.

Im Jahre 1941 beschrieben Bohner, Shelldon und Trents 10 Fälle von Druckerasthma durch Akaziengummi und wiesen die Sensibilisierung durch passive Übertragung nach, wobei allerdings nicht mitgeteilt wurde, ob mit der Sprühflüssigkeit oder mit dem isolierten Akaziengummi bzw. anderen Zusätzen getestet wurde. 1942 folgte Sprague mit der Veröffentlichung eines weiteren Falles. Lederer berichtet auf der Tagung der Gewerbeärzte im Mai 1950 in Goslar über drei Asthmaerkrankungen durch Druckzerstäubemittel, von denen eine sich nach Versetzung in einen Saal ohne Zerstäuber prompt zurückbildete. Fowler fand 1952 bei einer Untersuchung von 63 Buchdruckern 32 Asthmakranke durch das Naßzerstäubungsmittel aus Akaziengummi in Isopropylalkohol gelöst, 14 weitere Drucker zeigten Frühsymptome einer Sensibilisierung. Dennich erwähnt in der 3. Auflage des Lehrbuches der Inneren Medizin 1954 in dem Kapitel „Asthma bronchiale" das Druckerasthma, hervorgerufen durch Gummi arabicum. Hoschek bemühte sich in seinen Veröffentlichungen aus den Jahren 1953 und 1954, die Ätiologie zu klären. Er fand ähnliche Symptome wie Humperdinck, aber keinen Anhaltspunkt für das Bestehen psychogener Faktoren. Bei einer Reihenuntersuchung von 37 Druckern beobachtete er 2mal ein „Asthma" und 13mal spastische, chronische Bronchitiden ohne die typischen großen Erstickungsanfälle. Alle 37 Personen wurden intracutan mit der gummiarabicumhaltigen Spritzflüssigkeit, verdünnt auf 1:100 getestet. Bei 16 Getesteten stellten sich positive Reaktionen ein, darunter auch bei solchen Druckern, die nur geringe Beschwerden und keinen krankhaften Befund hatten. In einem seiner beiden Asthmafälle führte Hoschek den passiven Übertragungsversuch mit dem Serum des Patienten mit eindeutigem Erfolg durch. Er erwähnt auch Inhalationsversuche von W. Braun, Berlin, bei denen bereits nach ganz kurzer Einatmung des Spritznebels eine deutliche Herabsetzung der Vitalkapazität und ein positiver leukopenischer Index auftraten. Obgleich alle diese Versuche mit der Spritzflüssigkeit und nicht mit dem isolierten Gummi arabicum durchgeführt wurden, schließt Hoschek trotzdem auf eine spezifische Überempfindlichkeit gegenüber

Gummi arabicum. Er nimmt auch eine recht häufige „stumme" Allergisierung an, eine Auffassung, welche von KÄMMERER bestätigt wurde. HOSCHEK fand an den Lungen bei Röntgenuntersuchungen vermehrte Streifenzeichnung in beiden Unterfeldern als Zeichen einer chronischen Bronchitis auch bei beschwerdefreien Druckern. Die Häufigkeit dieser Veränderungen war eindeutig stärker, als sie dem mittleren Lebensalter der Untersuchten entsprach. In 9 Fällen war die Vitalkapazität erheblich herabgesetzt, aber es hatten nur 4 davon Atemnot. HOSCHEK stellt die Frage, ob auch die Beschwerden an den Schleimhäuten der oberen Luftwege im Sinne von Nasen- und Rachenkatarrhen und am Magen, wie Appetitlosigkeit und Übelkeit, und am Nervensystem, die besonders bei Frauen auftraten, z. B. Ohnmachtsanfälle und Schlaflosigkeit, ähnlich wie das Asthma als allergische Reaktionen aufzufassen seien, woran man bei dem hohen Anteil an positiven Testreaktionen denken könnte. HUMPERDINCK hatte solche Allgemeinbeschwerden, wie Kopfschmerzen, Übelkeit und Schlaflosigkeit auf die Einatmung von Alkohol zurückgeführt, in welchem das Gummi arabicum suspendiert wird, teils aber auch auf die Nasen- und Rachenkatarrhe und auf psychogene Einwirkung.

FUCHS, GRONEMEYER und IVANOFF beschrieben 3 Asthmafälle, welche sie mit dem inhalativen Antigen-Pneumometrie-Test diagnostizierten. Von diesen hatten 2 auf Gummi arabicum allein mit einer erheblichen Überempfindlichkeit reagiert, der dritte zeigte neben einer stark positiven Reaktion auf Gummi arabicum einschließlich eines positiven Prausnitz-Küstner auch noch eine Allergie gegen Federn, Afritt, Kapok, Pferdeschuppen und verschiedene Pollen. Es wurde in diesem Falle eine hochgradige berufsbedingte, aber nicht pathogene, klinisch noch latente Sensibilisierung angenommen. Diese Autoren hatten zunächst bei einer großen Anzahl von Normalpersonen die Grenzkonzentrationen für Gummi arabicum bei einer Verdünnung von 10^{-2} bis 10^{-3} festgestellt. Zum Verdünnen benutzten sie physiologische Kochsalzlösung und als Stammlösung die Gummi arabicum-Lösung nach DAB VI. Bei ihren 2 Bronchialasthmafällen bei Naßspritzern stellten sie bei der Intracutanprobe bereits eine starke Reaktion bei einer Verdünnung von 1:100 Mill. fest.

Um einen Überblick über den Umfang des Druckerasthmas zu bekommen, haben wir die Berufsgenossenschaft Druck und Papierverarbeitung um Überlassung ihres Materials an Druckerasthma gebeten. Zweifellos gibt dieses Material kein richtiges Bild über den vollen Umfang dieser Erkrankungen, weil sie in der Liste der Berufskrankheiten nicht erfaßt und demnach nicht anzeigepflichtig sind. Der Tatbestand eines Unfalls ist bei diesen Erkrankungen auch wohl niemals gegeben. Daher erfährt die Berufsgenossenschaft wohl nur ausnahmsweise von solchen Vorkommnissen. Trotzdem waren bei der Berufsgenossenschaft

18 Fälle von Druckerasthma bekannt geworden, die der hiesigen Dienststelle zur Auswertung überlassen wurden, wofür der Berufsgenossenschaft auch an dieser Stelle vielmals gedankt sei.

Von diesen Patienten waren 16 männlichen und 2 weiblichen Geschlechts, es hatten 12 Männer und eine Frau echte Asthmaanfälle, bei 3 weiteren handelte es sich um asthmaähnliche Bronchitiden. Ein Fall von Asthma war nicht auf die Einwirkung von Druckzerstäubern, sondern auf Hausstaub, also auf außerberufliche Einflüsse zurückzuführen. Dieser Mann zeigte aber auch eine stark positive Mitreaktion auf das verwendete Spritzmittel, also eine latente berufliche Allergie. Eine Frau hatte nur trocken zerstäubt. Sie klagte über Reizerscheinungen; aber ein Asthma oder eine Bronchitis konnten bei ihr nicht festgestellt werden. Das Alter bei Beginn der Lungenbeschwerden betrug bei 3 Patienten 18, 23 und 24 Jahre, 5 hatten das 40. Lebensjahr noch nicht überschritten, die übrigen 12 waren zwischen 41 und 64 Jahren alt. An Vorkrankheiten wurde nur einmal eine doppelseitige Lungen- und feuchte Rippenfellentzündung, die zu Pleuraverwachsungen geführt hatte, angegeben. In 7 Fällen war die verwendete Spritzmasse nicht näher bezeichnet, einmal enthielt sie Paraffin, 6mal bestand sie aus Wasser, Spiritus und Gummi arabicum, 2mal war außer diesen Stoffen 0,4 g Formalin zugesetzt. In einem Asthmafall wurde eine Zerstäubungsemulsion benutzt, die in erster Linie aus Dextrin und Alkohol bestand. In dem erwähnten negativen Fall wurde ein Trockenzerstäuber, wahrscheinlich „K 4-Puder", benutzt. Eine genaue Analyse war nur bei den formalinhaltigen Sprays angegeben. Die Latenzzeit vom Zeitpunkt des erstmaligen Kontaktes mit dem Spritzmittel bis zum Beginn der Erscheinungen betrug 4 Wochen bis 14 Jahre. Auf die Beschwerden braucht nicht eingegangen zu werden, da sie sich mit den aus der Literatur bekannten Schilderungen decken. Vom Befund interessiert das Verhalten der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit und der eosinophilen Zellen im Blut und Sputum. Die Senkung war 13mal nicht angegeben, in den 5 mitgeteilten Fällen war sie nicht erhöht. Eosinophilie im Blut fand sich 6mal, 5 Untersuchte zeigten keine Vermehrung, 7mal fehlten Angaben über Blutbefunde. Im Sputum wurde 2mal eine Eosinophilie hervorgehoben, 16mal fanden sich hierüber keine Angaben bzw. dürfte das Sputum nicht untersucht worden sein. Intracutane und inhalative Testungen, ferner auch die Methode von Prausnitz-Küstner wurden 6mal durchgeführt und zwar mit der gesamten Sprühmasse, stets mit einem positiven Ergebnis. Von diesen 6 positiven Fällen wurden 4 außerdem auf Gummi arabicum und Formalin gesondert geprüft. Einmal fand sich nur eine schwache Reaktion auf Gummi arabicum und 3mal war sie negativ. Die Prüfung auf Formalin zeigte bei allen 4 Fällen ein negatives Ergebnis. 12 Patienten wurden offenbar nicht getestet. Der

Verlauf sprach in allen Fällen für eine berufliche Verursachung. Entlassung aus dem Betrieb, Umschulung, Betriebs- und Arbeitsplatzwechsel führten bei 5 Druckern zu einem schlagartigen Verschwinden der Erscheinungen. Aber auch bei den übrigen wird in der Vorgeschichte durchweg eine deutliche Arbeitsabhängigkeit der Beschwerden betont. Von den 18 gemeldeten Personen kamen 12 als Drucker direkt mit dem Naßzerstäuber in Berührung. Zwei leitende Angestellte hatten sich nur zeitweise in den vernebelten Räumen und an den Maschinen aufgehalten. Zwei Setzer und ein Stereotypeur, die an sich bei ihrer Tätigkeit mit dem Sprühen gar nichts zu tun hatten, erkrankten, weil sie in benachbarten Räumen arbeiteten, zu denen lediglich eine Türverbindung zum Maschinensaal bestand. Die typischen Asthmafälle im Betrieb waren 2mal mit Übelkeit und Ohnmacht verbunden, so daß ein Krankentransport nach Hause notwendig war. Dies spricht für eine Mitbeteiligung auch anderer Organe außer der Lunge, wie Magen, Kreislauf und Nervensystem. Eine Überlagerung oder Auslösung der Beschwerden psychogener Art wurde nicht erwähnt, aber zahlreiche Miterkrankungen leichterer Art bei Arbeitskollegen. Die Zahl der Fehltage bis zur Herausnahme aus dem allergisierenden Milieu betrug 45—156, meist über 100 Tage, einschließlich notwendiger Kuren.

Es sollen nun 2 Fälle geschildert werden, die dem Landesgewerbearzt in Hessen 1955 und 1957 gemeldet wurden.

Der 40jährige Drucker F. L. hatte seit 7 Jahren bei verschiedenen Firmen Kontakt mit Naßzerstäubern, zuletzt 1954 bei einer größeren Druckerei als Maschinenmeister. Das Spritzmittel enthielt neben Wasser, Gummi arabicum und Spiritus auch Spuren von Formalin. L. stammte aus gesunder, allergiefreier Familie, hatte mit 14 Jahren eine Angina und während des letzten Krieges unbedeutende Splitterverletzungen durchgemacht. Noch am 29. 8. 54 lief er für das silberne Sportabzeichen 5000 m ohne wesentliche Beschwerden in 21 min. Bis Anfang März 1955 war er beschwerdefrei. Am 8. 3. 55 bekam er plötzlich bei der Kontrolle einer Maschine mit Naßzerstäubung einen heftigen Anfall von Atemnot, nachdem schon 2—3 Tage vorher leichte Vorboten bestanden hatten. Er blieb bis 16. 3. 55 zu Hause und nahm die Arbeit beschwerdefrei am 17. 3. 55 wieder auf. Jedesmal beim späteren Kontakt mit dem Zerstäuber traten Rückfälle mit Arbeitsunfähigkeit auf. Nachdem er am 4. 7. 55 in einen Saal ohne Naßzerstäubung versetzt wurde, blieb er völlig beschwerdefrei. Der Anfangsbefund lautete in Stichworten folgendermaßen: 178 cm, 70,9 kg. Keine Cyanose. Vesiculäratmen mit zahlreichen trockenen Rasselgeräuschen, Giemen, Brummen und verlängertem Exspirium über beiden Lungenflügeln. Blutfarbstoff 106 g, Erythro 5,35 Mill. je Kubikmillimeter, Leuko 7200, davon 14% Eosino, 1% Stab, 49% segmentkernige Zellen, 32% Lympho, 4% Mono. Bei einer späteren Untersuchung wurden sogar 24% eosinophile Zellen gefunden. Senkung $^1/_2$ mm n. W. Vitalkapazität 4300 cm^3. Im Auswurf vermehrt eosinophile Leukocyten. Röntgenologisch: Emphysem wahrscheinlich. Intracutantestung: mit dem Zerstäuber in Verdünnung von 1:100 war sofort positiv, dann auch später bei anderen Verdünnungen bis 1:300. Diagnose: Asthma bronchiale, Emphysembronchitis.

Ein zweiter Fall von Asthma bei einem Drucker (W. H.) kam dem Landesgewerbearzt erst zur Kenntnis, als das Leiden schon zum Tode geführt hatte.

W. H. ist im Jahre 1904 geboren und am 24. 9. 56 gestorben. Seit dem 22. 2. 36 war er bei einer großen Druckerei beschäftigt. Dort kam er von Anfang an mit dem Naßzerstäubungsmittel einer bekannten Firma in Berührung, zu Anfang wurde aber anscheinend nicht allzuviel zerstäubt. In größerem Umfange wurde erst nach dem zweiten Weltkrieg dieses Verfahren infolge der zunehmenden Produktion angewandt. Aus der Krankengeschichte ist wichtig, daß er 1944 eine Brustquetschung erlitt. In der Überwachungskartei des Werksarztes findet sich die Notiz, daß er seither dauernd an Bronchialkatarrh gelitten habe. Zu diesem Vermerk äußerte sich allerdings der Sohn des H., daß die Brustquetschung so leicht gewesen sei, daß sie keinerlei Folgen zurückgelassen habe. Wenn sein Vater seit 1944 an „Bronchialkatarrh" gelitten habe, so dürfte es sich wohl um einen Raucherkatarrh gehandelt haben, da sein Vater damals bis zu 25 Zigaretten täglich geraucht habe. Es ist ferner zu berücksichtigen, daß die Tätigkeit des H. in der Druckerei durch Wehrdienst und Gefangenschaft von 1939—1946 unterbrochen wurde. Die Bronchitis stellte sich 1944, also erst 5 Jahre nach der Unterbrechung der Gefährdung ein. Nach Wiederaufnahme der Druckertätigkeit am 28. 1. 46 kam H. in stärkerem Umfange mit dem Naßzerstäubungsmittel in Kontakt. Es trat dann seit 1951 erstmalig zunehmende Atemnot auf, die er vorher nicht verspürt hatte und die eine ausgesprochene Arbeitsabhängigkeit aufwies. Die Atemnot zwang 1953 zu einem Arbeitsplatzwechsel. Allerdings mußte H. im gleichen Saal arbeiten, in dem sich die Maschinen mit dem Naßzerstäubungsmittel befanden. Eine Versetzung in einen anderen Raum, in dem keine Zerstäubungsmittel benutzt wurden, war aus innerbetrieblichen Gründen nicht möglich. Nach dem Arbeitsplatzwechsel besserten sich die Beschwerden nur vorübergehend. Auch bei allen anderen im Maschinensaal Beschäftigten traten mehr oder weniger asthmaähnliche Beschwerden auf, die erst verschwanden, als der Betrieb Anfang 1956 völlig auf Trockenzerstäubung überging. Das Leiden des H. kam aber nicht zum Stillstand, wahrscheinlich weil das Leiden zu weit fortgeschritten war. Am 18. 9. 56 trat bei ihm plötzlich starke Atemnot auf. Einige Tage später wurde ein Spontanpneumothorax rechts festgestellt. H. wurde mit erheblicher Atemnot und Blausucht in lebensbedrohlichem Zustand am 23. 9. 56 in ein Krankenhaus aufgenommen. Klinisch bestand bei ihm neben dem Asthma bronchiale mit Spontanpneu rechts eine Blutdrucksteigerung und eine Hungeracidose. Am 24. 9. 56 erfolgte der Tod infolge des Versagens von Herz und Kreislauf. Die Obduktion (Prof. Dr. Wurm, Wiesbaden) ergab ein erhebliches bullöses Lungenemphysem mit chronischer Bronchitis, das den Spontanpneu rechts erklärte. Der histologische Befund, unter anderem die Beimischung eosinophiler Leukocyten in den Infiltrationen der Bronchialwände, sprachen für Asthma bronchiale. Die Tatsache, daß die asthmatische Komponente des Leidens erst gegen Ende des fünften Lebensjahrzehnts eintrat, macht es wahrscheinlich, daß die Spritzflüssigkeit bzw. die in ihr enthaltenen Bestandteile die Entstehung der Allergie bei bereits bestehender chronischer Bronchitis bewirkte und nicht irgend ein anderer Stoff, mit dem H. im täglichen Leben in Berührung gekommen ist.

Selbst wenn das Asthma bronchiale nicht allein durch den Umgang mit Naßzerstäubern ausgelöst wurde, so dürfte man doch berechtigt sein, diese Arbeit als richtunggebend verschlimmernd anzusehen. Außerdem kann es möglich sein, daß die frühere Berührung mit der Sprühmasse

von 1936—1939 die Grundlage zu der 1944 außerberuflich aufgetretenen Bronchitis gegeben hat. Sicher wird man aus diesem Fall die Folgerung ziehen müssen, daß ein Bronchitiker leichter ein Asthma durch berufliche Einwirkung von Sprühmitteln bekommt und daß Drucker mit derartigen Vorkrankheiten nicht eingestellt bzw. rechtzeitig herausgenommen werden sollten, ehe es, wie im vorliegenden Fall, zu spät ist.

Zählt man die in der Literatur veröffentlichten und in der hiesigen Dienststelle bekanntgewordenen Fälle zusammen, so beträgt die Zahl der durch Naßzerstäuber hervorgerufenen Lungenerkrankungen 99. Dabei handelt es sich in 63 Fällen um echtes Asthma bronchiale und 36mal um spastische Bronchitiden. Testungen wurden in 58 Fällen erwähnt. Davon wurde in 3 Fällen lediglich mit Gummi arabicum getestet, bei den anderen 55 wurden die Proben mit dem Gesamtspray und von diesen wieder bei vieren außerdem auch noch mit Gummi arabicum bzw. Formalin durchgeführt. Von den 7 mit Gummi arabicum Getesteten zeigten die 3 Fälle von Fuchs und Mitarbeitern ein positives Ergebnis.

Bei den anderen 4 Fällen, bei denen die Testungen von W. Braun, Berlin, vorgenommen worden waren, zeigten 4 auf den Gesamtspray ein deutlich positives Ergebnis. Die Reaktionen auf Gummi arabicum waren jedoch nur bei einem einzigen schwach positiv, bei 3 dagegen negativ. Vier Testungen auf Formalin hatten stets ein negatives Ergebnis. Aus diesem Ausfall der Testversuche ist wohl zu schließen, daß das Gummi arabicum in den meisten Fällen, keineswegs aber immer, das Allergen ist. Daß es sich bei dem Druckerasthma um eine Allergie handelt, kann wohl als sicher angesehen werden. Ursprünglich war man nämlich der Ansicht, daß beim Druckerasthma keine spezifische Allergie gegen das Spritzmittel vorliege, sondern man dachte zunächst an eine unspezifische, mehr oder weniger mechanische Wirkung des Druckstaubes, wodurch es bei entsprechender Veranlagung zu asthmatischen Zuständen mit Anfällen komme. Später setzte sich jedoch immer mehr die Auffassung einer allergischen Entstehung durch, und zwar nahmen die meisten Autoren das Gummi arabicum als die Noxe an, z. B. Fowler, Kämmerer und Michel, Hoschek u. a. Kämmerer und Michel berichteten über positive Scarifikationsproben und Inhalationsteste mit 0,1 cm^3 Gummi arabicum in n/Na OH. Sie wiesen ferner darauf hin, daß auch die Allergie der Haut bei der Verarbeitung von Tabakblättern durch Gummi arabicum verursacht sei, weil dieser Stoff zur Imprägnierung der Deckblätter benutzt werde. Gummi arabicum sei auch der Bestandteil verschiedener Konditorwaren und nach Darrier und Jadassohn seien 10% der allergischen Hauterkrankungen im Konditorgewerbe auf den beruflichen Kontakt mit Gummi arabicum zurückzuführen. Interessant ist dagegen die Beobachtung, daß die Drucker fast nur mit einer Allergie der Schleimhäute, hauptsächlich der Atmungsorgane, und

nur ganz selten mit einer solchen der Haut im Sinne von Kontaktdermatitiden durch Gummi arabicum bzw. durch die Zerstäuberflüssigkeit reagieren.

Von einem erfahrenen Gutachter war in einigen Fällen als Ursache des Druckerasthmas das in dem Spray enthaltene Formalin vermutet worden, welches ja als weitverbreitetes Allergen durchaus bekannt sei. Testversuche mit Formalin hatten jedoch in diesen Fällen ein negatives Ergebnis. In einem anderen Falle von Druckerasthma, in dem ein Zerstäubungsmittel benutzt wurde, welches in 100 cm^3 0,4 g Formalin enthielt, reagierte der Betroffene nicht nur bei der Einatmung des formalinhaltigen, sondern auch bei der Verwendung von formalinfreiem Sprühmittel mit Erstickungsanfällen. Zur Klärung der Frage, ob das Formalin eine allergisierende Rolle bei der Entstehung des Druckerasthmas spielt, müßte man im Modellversuch formalinhaltige und formalinfreie Bestäubemittel testen, wobei auch ein Kontrolltest mit entsprechend in Wasser verdünntem Formalin notwendig wäre. Die bisherigen Testversuche lassen wohl den Schluß zu, daß im allgemeinen Formalin als Ursache für das Druckerasthma ausscheiden dürfte.

Durch *Trocken*bestäubemittel sind bisher ausgesprochene Asthmaanfälle nicht beobachtet worden. Gelegentlich kam es bei Druckern, bei denen sich zunächst infolge der Naßzerstäubung typische Asthmaanfälle entwickelt hatten, zu Atembeschwerden auch nach dem Übergang zur Trockenzerstäubung. Dabei muß jedoch daran gedacht werden, daß nach erfolgter Allergisierung schließlich auch eine psychische Komponente weitere Anfälle auslösen kann.

Durch Dextrin wurde bisher nur ein Asthmaanfall beobachtet. Trotzdem sollte man beim Druckerasthma das Dextrin in den Rahmen der Ermittlungen einbeziehen. Es ist ja schon verschiedentlich darauf hingewiesen worden, daß bei der Einatmung von Dextrin- bzw. Stärkenebeln die Ansiedlung von Pilzen in der Lunge zu befürchten ist. Kämmerer hat z. B. darauf aufmerksam gemacht, daß Schimmelsporen ein sehr häufiges Antigen sind, daß aber auch Stärkekörner als Antigen wirken können. Er betont, daß die pathogene Bedeutung der Schimmelsporen in Deutschland noch unterschätzt werde.

Es ist nach den bisherigen Ausführungen also mit großer Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß das Druckerasthma am häufigsten durch Gummi arabicum verursacht wird. Sicher bewiesen ist das jedoch bisher noch nicht. Es ist sehr wohl denkbar, daß in manchen Fällen auch sonstige Bestandteile des Bestäubungsmittels in Frage kommen, wie Dextrin, Vergällungsmittel, Konservierungsmittel usw. Es sind daher Testungen mit Einzelstoffen zur Klärung unerläßlich; denn die Entscheidung, welcher Bestandteil der Bestäubemittel tatsächlich die Beschwerden der Drucker hervorruft, ist wichtig für die

Prophylaxe. Bei den Testungen dürfte es noch erforderlich sein, bei Expositionsversuchen durch Blindproben den Einfluß psychogener Faktoren möglichst auszuschalten.

Aus *prophylaktischen* Gründen wäre es am besten, wenn die Anwendung von Naßzerstäubern völlig unterbleiben könnte. Diese Möglichkeit wird im Vervielfältigungsgewerbe recht verschieden beurteilt und sie dürfte auch tatsächlich unterschiedlich sein, je nach der Art des Druckes. Viele hessische Betriebe, welche seit längerer Zeit Maschinen mit Trockenzerstäubung besitzen, arbeiten trotzdem teilweise auch mit der Naßzerstäubung und geben an, daß dieses Verfahren für manche Zwecke unentbehrlich sei. Andere Betriebe stehen dagegen auf dem Standpunkt, daß man bei einigem guten Willen und bei hinreichender Geschicklichkeit des Druckers überhaupt auf jedes Bestäuben verzichten könne, und zwar auch bei Arbeiten, wo sonst Zerstäubung üblich ist und für unerläßlich gehalten wird. Die Arbeitnehmer sind vielfach geneigt, sich für die Beibehaltung des Naßzerstäubens auszusprechen, weil für diese Arbeiten eine Zulage von 7—8 Pfennig je Stunde gewährt wird, die bei der Anwendung von Trockenpuder entfällt. Bei der Trockenbestäubung ist darauf zu achten, daß nur physiologisch harmlose Stäube benutzt werden, am besten Kalk, wie es z. B. in dem bekannten „K 4-Puder" enthalten ist. Jedenfalls sollten organische Stäube und vor allem, wegen der Silikosegefährdung, SiO_2-haltige Staubsorten, wie z. B. Talkum, vermieden werden. Ganz reizlos ist auch das Kalkpuder nicht. Es führt im Gegensatz zu allergisierenden Mitteln aber nur zu einer geringen Reizung der Augenbindehäute und der Schleimhäute der oberen Luftwege. Diese ist zwar harmlos, wird aber unmittelbarer empfunden als die Wirkung der Naßzerstäuber, die sich erst nach einer Latenzzeit bemerkbar macht. Es bedarf demnach noch einer intensiven Aufklärung, um den Druckern die Unterschiede der Wirkung der verschiedenen Verfahren bzw. die Vorteile der Trockenzerstäubung klar zu machen. Es ist erforderlich, die Anwendung der Naßzerstäubung durch Aufklärung und Erziehung auf möglichst wenige Sonderfälle zu beschränken.

Eine gute allgemeine Raumbelüftung ist unerläßlich. Diese reicht aber nicht aus zur Verhütung von Asthmaanfällen, wenn sich erst einmal eine Allergie entwickelt hat. Es genügen dann schon geringste Spuren des Mittels, um schwere Reaktionen hervorzurufen. Örtliche Absaugung, wie sie immer wieder gefordert wird und wie auch WEICHARDT sie anregt, wird von den technischen Fachleuten als undurchführbar abgelehnt. Fortschritte auf dem Gebiet der Farben- und Papierherstellung, die überhaupt jegliches Bestäuben erübrigen würden, sind leider noch nicht vorhanden. Konzentratfarben mit wenig Firnisgehalt, bei denen das Abschmieren der Bogen weniger eintritt, haben nach Ansicht der Fachleute wiederum große drucktechnische Nachteile, so daß ihre Verwendung

äußerst beschränkt ist. Weichardt erwähnt, daß man heute als Ersatz für Gummi arabicum-Lösungen höchstens noch indifferente Stoffe wie etwa Dextrin verwende. Diese Angabe konnte in Hessen in der Praxis nicht bestätigt werden. Außerdem wurde bereits oben darauf hingewiesen, daß Hoschek und andere Autoren vor der Verwendung von organischen Mitteln wegen der Begünstigung von Pilzkrankheiten der Lunge usw. warnen.

Neuerdings wurde bei Besichtigungen festgestellt, daß den Druckfarben zu Sonderzwecken Desmodure zugesetzt werden, worauf auch Weichardt bereits hinwies. Dagegen sind jedoch im Hinblick auf die bekannte schädliche Wirkung verschiedener Desmodure ernstliche Bedenken zu erheben, da sie ja in der Lage sind, nicht nur ein allergisches, sondern auch ein toxisches Asthma zu verursachen. Wenn man also das Allergen im Naßzerstäubemittel durch einen toxisch wirkenden Desmodurzusatz zu den Druckfarben ersetzen würde, dann käme man unter Umständen in die Gefahr, den Teufel mit Beelzebub auszutreiben! Jedenfalls sollten nur Desmodure benutzt werden, deren gesundheitliche Harmlosigkeit bewiesen ist.

Wenn in Sonderfällen auf die Naßzerstäubung nicht verzichtet werden kann und es so zu allergischem Asthma kommen sollte, dann müßte versucht werden, eindeutig zu klären, welches die wirkliche Ursache ist. Möglicherweise könnte man dann diesen Einzelbestandteil in dem Druckzerstäubemittel durch einen anderen, in diesem Falle harmloseren, ersetzen. Solange jedoch überhaupt eine Zerstäubung nötig ist, dann ist Hoschek beizustimmen, daß die Verwendung von Kalkstaub als eindeutiger Fortschritt aufgefaßt werden muß.

Das Druckerasthma kann nach der zur Zeit gültigen Unfall- und Berufskrankheiten-Gesetzgebung nicht entschädigt werden, obgleich es für den Erkrankten meist eine schwere und langdauernde Krankheit darstellt. Wie oben dargelegt, beträgt die Krankheitsdauer im Durchschnitt etwa 100 Tage. Beim Vorliegen einer echten Allergie ist Arbeitsplatzwechsel stets nötig. Manchmal muß überhaupt der Betrieb gewechselt werden, z. B. wenn in einem kleineren Betriebe die Einwirkung des Allergens nicht völlig ausgeschaltet werden kann.

Die versicherungsmedizinische und rechtliche Handhabung bei Berufsasthma, wozu das Druckerasthma gehört, wird von Kämmerer und Michel eingehend behandelt. Sie zitieren Versen, der die Anwendung des Unfallbegriffes auf das Berufsasthma nicht für möglich ansieht. Dies sei nur denkbar bei primärtoxischer Einwirkung, wenn das schädigende Agens (nicht Allergen!) innerhalb einer Arbeitsschicht die Bronchialschleimhaut angreife. Im Gegensatz dazu hat Reinl schon mehrmals darauf hingewiesen, daß der derzeitig geltende Unfallbegriff für die Anerkennung eines gewerbeallergisch verursachten Asthmas als

Unfall eine genügende Handhabe biete. Der mehr oder weniger lange Kontakt mit dem Allergen, der zur Sensibilisierung führe, sei an sich noch kein Krankheitsgeschehen. Erst der erneute Kontakt mit dem Allergen führe nach der Sensibilisierung plötzlich innerhalb einer Arbeitsschicht oder unmittelbar anschließend zur Auslösung des allergischen Schockes bzw. des Schockfragmentes, so daß damit die versicherungsrechtlichen Voraussetzungen zur Anerkennung der Erkrankung als Unfall, nämlich die Verursachung eines Körperschadens innerhalb einer Arbeitsschicht, erfüllt seien. Diese Ansicht Reinls dürfte sich aber sicher nicht durchsetzen.

Da die Betroffenen und wie in dem geschilderten Todesfall die Hinterbliebenen wirtschaftlich schwer benachteiligt sind, muß versucht werden, das Berufsasthma trotz aller Schwierigkeiten in der Differentialdiagnose und trotz der Gefahr, daß einmal ein Asthma durch die Berentung unheilbar wird, in die Liste der geplanten 6. Berufskrankheiten-Verordnung als entschädigungspflichtige Berufskrankheit aufzunehmen. Voraussetzung für die Anerkennung muß es allerdings sein, daß die berufliche Sensibilisierung durch erfahrene Gutachter eindeutig nachgewiesen wird. Zweck der Anerkennung sollte auch nicht in jedem Falle eine Dauerrente sein, wegen der Gefahr der Rentensucht, sondern viel wichtiger wäre es, eine Umschulung bzw. einen Berufswechsel durch eine Übergangsrente zu ermöglichen. Auch die Anwendung des § 5 der Berufskrankheiten-Verordnung (Heilmaßnahmen und Lohnausgleich) nach lohnminderndem Arbeitsplatzwechsel müßte ermöglicht werden. Sollte eine Umschulung wegen höheren Alters nicht möglich sein, dann bliebe allerdings wohl nur die Invalidisierung übrig.

Zusammenfassung

Geschildert wird ein Todesfall infolge Spontanpneumothorax nach Emphysem und Asthma bei einem Drucker, der mit Naßzerstäubeverfahren gearbeitet hatte. Es wird ferner berichtet über einen weiteren Fall von Druckerasthma. Es werden schließlich 61 Fälle von Asthma und 36 Erkrankungen an asthmoider Bronchitis aus der Literatur und aus dem Material der zuständigen Berufsgenossenschaft zusammengestellt. Die Ursache des Druckerasthmas ist wahrscheinlich in den meisten Fällen das Gummi arabicum. Es kommen aber möglicherweise auch Dextrin und andere Zusätze zu dem Sprühmittel in Frage. Trockenzerstäuber können zu örtlichen Reizungen der Schleimhäute der Augen und der oberen Luftwege führen, verursachen aber kein Asthma. Es dürfen nur Puder benutzt werden, die frei von SiO_2 und von organischen Bestandteilen sind. Prophylaktisch sind technische Maßnahmen wie Absaugung nicht voll ausreichend. Die Verbesserung der Papiersorten und die Entwicklung schneller trocknender Farben sind erstrebenswert,

bisher aber noch nicht völlig gelungen. Der Zusatz von Desmoduren zu den Farben ist nur bei Sonderzwecken erforderlich, es sollten hierzu nur physiologisch harmlose Desmodure benutzt werden.

Die Aufnahme des beruflich bedingten, zum Berufswechsel zwingenden Asthmas in die Berufskrankheitenliste wird gefordert.

Literatur

Brachmann, J., u. H. Forker: Asthma als Berufskrankheit. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **8**, 14—28 (1938). — Fowler, P. B. S.: Printers' Asthma. Lancet **1952 II**, No 16, 755—757, und zit. bei Dennig, Lehrbuch der inneren Medizin, 3. Aufl., Bd. I. Stuttgart: Thieme 1954. — Fuchs, E., W. Gronemeyer u. I. Ivanoff: Zur Diagnostik und Beurteilung einer Gewerbe-Allergie, Der inhalative Antigen-Pneumometrie-Test zur Ermittlung des aktuellen Antigens bei berufsbedingtem Asthma bronchiale (Drucker-Asthma). Dtsch. med. Wschr. **1956**, 339 bis 352, Allergie-Beilage Nr 1. — Hoschek, R.: (1) Neue Erkenntnisse auf dem Gebiete der Druckbestäubung. Polygraph **1953**, H. 19/20, 6. — (2) Gesundheitliche Probleme der Druckbestäubung (Das Ergebnis einer eingehenden berufsärztlichen Untersuchung). Druckspiegel **9**, 699—703 (1954). — (3) Allergie gegen Druckbestäubemittel. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **60**, 812—815 (1954). — Humperdinck, K.: Untersuchungsergebnisse von Druckern und Hilfsarbeiterinnen an Maschinen mit Druckbestäubern. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **9**, 559—565 (1939). — Kämmerer, H., u. H. Michel: Allergische Diathese und allergische Erkrankungen, 3. Aufl., S. 660. München: J. F. Bergmann 1952. — Lederer, E.: Zu Gesundheitsschädigungen durch Druckzerstäubermittel in Druckereien. Niederschrift der Jubiläumstagung der Staatlichen Gewerbeärzte Deutschlands vom 11.—13. Mai 1950 in Goslar, herausgeg. v. B. f. A. S. 156—158. — Meyer-Brodnitz, F. K.: Zur gewerbehygienischen Bedeutung des Paraffin-Spritzverfahrens. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **3**, 523—526 (1932). — Rau, R.: Druckbestäuben und Spritzflüssigkeiten. Polygraph **3**, 195 (1950). — Reinl, W.: Über Erkrankung bei der Verarbeitung von Kunststoffen auf der Basis der Polyurethane. Zbl. Arbeitsmed. **3**, 103—107 (1953). — Weichardt, H.: Zur Gesundheitsfrage der Druckbestäubung. Zbl. Arbeitsmed. **7**, 217 (1957).

Regierungsmedizinaldirektor Dr. med. Hans Groetschel
und Gewerbemedizinalrat Dr. med. Erwin Trense, Wiesbaden, Kleiststraße 25

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 16, S. 387—395 (1958)

Aus der Dermatologischen Klinik der Medizinischen Akademie Breslau (Wroclaw)
(Leiter: Prof. Dr. H. Mierzecki)

Die Aktivitätsveränderungen der Katalase im Laufe der Sensibilisierung und Vergiftung der Haut durch industrielle chemische Verbindungen

Von

Henryk Mierzecki und Mieczyslawa Miklaszewska, Breslau (Wroclaw)

(Eingegangen am 23. November 1957)

Vorliegende Arbeit wurde als Beitragsprobe zum Problem der Arbeitsdermatosen im Bereich der bisher angewendeten Funktionsproben unternommen, welche sich in vielen Fällen als unvollkommen erwiesen haben. Der Arbeit lag die Vermutung zugrunde, daß industriell verwendete chemische Stoffe, welche Arbeitsdermatosen hervorrufen, die biochemischen Metabolismen der Körperflüssigkeiten beeinflussen müßten; dies ging aus Beobachtungen der Veränderungen in der Bindefähigkeit des Blutserums von Glucose und Phosphor unter Einfluß von Blei, Arsen und Quecksilber von Pribam[7] sowie aus Beobachtungen anderer Biochemiker über die Aktivität von Enzymen und den Einfluß verschiedener chemischer Substanzen auf diese Aktivität (Braunstein u. a.[2,3]) sowie aus den Forschungen Seidas hervor[9].

Bei den Nachforschungen nach diesen Veränderungen richteten wir die Aufmerksamkeit auf die Katalase (Mierzecki, Popowicz[4]). Die Abhängigkeit der Katalasenaktivität von Stoffwechselprozessen im pflanzlichen und tierischen Organismus wurde in der umfangreichen biochemischen Literatur festgestellt. Und so bestätigt Boas (zit. nach Rosental[8]), daß eine Abhängigkeit zwischen Lebensfähigkeit der Pflanzenzelle und der Aktivität ihrer Katalase besteht. Bei Vergiftungen von Seidenraupen (Chikato) wurde eine Verminderung der Katalsenaktivität bei Phosphorvergiftungen festgestellt. Einige Forscher, (Mori, Kiski und Ito) sehen die Verminderung des Katalasenniveaus als Beweis der Toxicität der injizierten Substanz an.

Methodik

An erster Stelle befaßten wir uns mit der Katalase, indem wir deren Aktivitätsveränderungen während der Sensibilisierung mit Anilin und Dinitrochlorbenzol untersuchten. Zu unseren Versuchen benutzten wir 54 Kaninchen von weißer Farbe, verschiedenen Alters (von 2 Monaten bis zu 2 Jahren), welche mit einer Lösung von Dinitrochlorbenzol in Aceton nach der Methode von Wedrow bei einer Verdünnung von 1:1000000 sowie mit 5%iger Lösung von Anilin in Pflanzenöl (Speiseöl) sowohl im Sommer wie auch im Winter sensibilisiert wurden. Vor Beginn der Versuche wurden Aceton und Öl kontrolliert.

Den Kaninchen wurden zwei zu beiden Seiten der Wirbelsäule an den hinteren Wirbeln des Rückens liegende Flächen zu 4×4 cm ausgeschoren. Die rechten Felder wurden täglich mit den obengenannten Allergenlösungen bepinselt, die linken dienten zur Kontrolle. Wenn nach 6—7 Pinselungen kein allergisches Erythem hervortrat, so wurden stärkere Lösungen angewendet. Nach Auftritt des Erythems wurden Kontrollteste angelegt; an den Kopfpartien zu beiden Seiten der Wirbelsäule wurden 2 Felder zu 1×1 cm ausgeschoren, auf das rechte wurden Lösungen der gegebenen Allergene von vielfach niedrigerer Konzentration als bei den sensibilisierenden Pinselungen appliziert (Dinitrochlorbenzol 1:1000000, Anilin 2,5%). Die linken Felder dienten als Kontrollfelder. Auftreten des Erythems nach einmaligem Pinseln binnen 24 Std auf von den primären toxischen Veränderungen entfernten Hautabschnitten wurde als Sensibilitätsbeweis angesehen.

Die Bestimmung der Katalasenaktivität wurde nach der Methode von Bach und Zubkow durchgeführt. Das Blut wurde durch Einstich in die Ohrenader in die Schliesche Pipette und den Mischapparat für rote Blutkörperchen entnommen, wobei beachtet wurde, daß in beiden Fällen Blut aus demselben Tropfen entnommen wurde. Das in die Schliesche Pipette entnommene Blut diente zur Spaltung von Wasserstoff bei genau bestimmten Temperatur-, Verdünnungs- und Zeitbedingungen, wobei man die Katalasenanzahl berechnen kann. Das Verhältnis dieser Zahl zur Anzahl der roten Blutkörperchen ergibt den Katalasenexponenten.

Die Untersuchungsergebnisse wurden in statistische Bilanzen gefaßt, indem man sich der Methode von Student bediente.

Sensibilisierung mit Dinitrochlorbenzol. Das Experiment wurde an 2 Tierserien im Sommer und im Winter durchgeführt. Die Tiere der Sommerserie erhielten als Nahrung Trockenfutter, Getreide, Kleie sowie Rüben und frisches Gras. Die Tiere der Winterserie erhielten nur Trockenfutter. Die Kontrolltiere der Sommer- und Winterserie erhielten dementsprechend dieselbe Nahrung, ihre Anzahl machte 30% aller zu den Versuchen benutzten Tiere aus. Die Tiere der Winterserien zeigten in 60% von Fällen im Moment des Auftretens primärer toxischer Erytheme eine Katalasenaktivitätsverminderung von 20—40%, 40% der Tiere zeigte unwesentliche Veränderung auf. Die Tiere der Sommerserien zeigten unwesentliche Veränderungen der Katalasenaktivität auf, bei 20% wurde eine Verminderung um 20—40% notiert. Die Kontrolltiere

Tabelle 1. *Kontrolltiere. Winterserie*

Nr.										
484	89,9	103,3	99,6	110,8	95,1	98,6	102,3	101,0		
10	90,0	107,0	92,9	105,0	111,0	108,0	99,9	96,0	92,9	97,2
479	110,7	100,6	104,1	90,0	100,0	107,3	93,5	95,6		
127	106,0	100,8	98,7	105,5	99,8	98,7	96,9	105,8	97,9	

zeigten in beiden Fällen Schwankungen auf, welche 15% nicht überschritten. Vom Rückbildungsmoment der primären toxischen Erytheme an kehrte die Katalasenaktivität langsam zum Ausgangsniveau zurück (Tabelle 1—3).

Diese an einer großen Anzahl von Tieren erhaltenen Ergebnisse stimmen nicht mit den Orientierungsergebnissen des Jahres 1951 überein, welche auf eine Erhöhung der Katalasen-Aktivität im Laufe der Sensibilisierung mit Dinitrochlorbenzol hinzuweisen schienen und in einem Einleitungskommuniqué veröffentlicht worden waren (Mierzecki, Popowicz).

Sensibilisierung mit Anilin. Analoge Arbeitsmethode wie bei Sensibilisierung mit Dinitrochlorbenzol, dasselbe Versuchsmaterial. Als Allergen wurde eine 5%ige Lösung von Anilin in Speiseöl benützt, zu Kontrolltesten eine 2,5%ige Lösung. Das primäre toxische Eythem trat nach 5—7 Pinselungen hervor. Vom Erscheinungsmoment des allergischen Erythems an und während seiner Dauer wurde eine Verminderung der Katalasenaktivität um 20—40% bei 80% der Tiere festgestellt, nach Verschwinden des Erythems kehrte das Niveau der Katalase langsam zum Ausgangspunkt zurück. 20% der Tiere wiesen unwesentliche Veränderungen auf. Die Versuche mit dieser

Tabelle 2. *Winterserie. Werte des Katalasenexponenten in Prozenten im Verhältnis zum Mittelwert vor der Sensibilisierung. Allergen.: Dinitrochlorbenzol*

Nr.													
48	108,0	98,0	94,1	$61{,}4^{++}$	$77{,}4^{+}$	$66{,}7^{+}$	$96{,}9^{-}$	$92{,}1^{-}$	92,6	Verminderung			
453	107,4	97,4	95,3	95,9 △	71,5 △	90,9 △	$84{,}5^{+}$	$88{,}9^{+}$	$77{,}8^{+}$	$85{,}6^{-}$	$95{,}3^{-}$	$102{,}3^{-}$	Verminderung
491	102,7	90,5	106,8	105,3	$75{,}0^{+}$	$66{,}7^{+}$	$69{,}2^{+}$	$111{,}3^{-}$	$102{,}5^{-}$	$105{,}6^{-}$	Verminderung		
494	104,5	107,7	87,2	$82{,}2^{+}$	$89{,}5^{+}$	$71{,}1^{-}$	$101{,}0^{-}$	$112{,}0^{-}$	$105{,}5^{-}$	Verminderung			
1357	99,3	107,8	92,9	$98{,}7^{+}$	$83{,}0^{+}$	$77{,}9^{+}$	$77{,}2^{-}$	$74{,}2^{-}$	$85{,}6^{-}$	$92{,}3^{-}$	Verminderung		
220	107,3	92,7	$95{,}0^{+}$	$91{,}8^{+}$	$109{,}9^{+}$	$102{,}4^{-}$	$107{,}5^{-}$	$100{,}3^{-}$	Unwesentliche Veränderungen				
486	110,5	89,5	$106{,}3^{+}$	$91{,}6^{+}$	$107{,}4^{+}$	$87{,}3^{-}$	$93{,}7^{-}$	$102{,}6^{-}$	Unwesentliche Veränderungen				
472	105,7	86,6	107,5	97,9	87,3	95,6	90,7	101,2	98,5	Unwesentliche Veränderungen			

1. Zahlen ohne Index-Periode vor der Sensibilisierung. 2. Zahlen mit △-Periode der Sensibilisierung vor Auftreten des Erythems. 3. Zahlen mit +-Periode des allergischen Erythems. 4. Zahlen mit —-Periode nach Rückbildung des allergischen Erythems.

Tabelle 3. *Sommerserie. Werte des Katalasenexponenten in Prozenten im Verhältnis zum Mittelwert vor der Sensibilisierung. Allergen: Dinitrochlorbenzol*

Nr.														
415	105,5	94,5	69,8⁺	79,3⁺	83,1⁺	80,9⁻	87,6⁻	93,5⁻	102,7⁻	Verminderung				
1812	99,4	94,7	105,9	105,7⁺	103,1⁺	100,7⁻	90,6⁻	Unwesentliche Veränderungen						
1860	99,9	11,7	88,2	114,3⁺	124,5⁺	105,6⁻	107,9⁻	Zunahme						
57	100,1	98,5	101,3	98,0⁺	103,1⁺	93,3⁺	95,2⁺	96,5⁻	95,7⁻	101,8⁻	Unwesentliche Veränderungen			
97	100,6	96,4	107,9	114,6△	114,6△	116,6⁺	108,7⁺	110,0⁺	107,4⁺	96,8⁻	100,1	106,9	Unwesentliche Veränderungen	
12	101,1	99,9	99,1	95,8△	94,8△	93,4	104,4	99,9	104,9	110,3	100,6	98,4	98,2	Unwesentliche Veränderungen
21	107,3	98,4	94,3	92,6⁺	108,3⁺	89,2⁺	95,6⁻	104,3⁻	113,5⁻	Unwesentliche Veränderungen				
33	104,5	94,5	101,0	82,6⁺	87,5⁺	73,3⁺	87,5⁻	95,6⁻	102,3⁻	Verminderung				
							Kontrolltiere							
487	91,8	85,7	90,4	108,4	105,3	112,7	101,3	97,5	106,8					
95	104,0	99,0	100,3	105,2	91,9	99,7	101,2	103,0	101,9	98,8	95,2			
14	106,8	102,8	95,9	104,0	86,0	87,0	105,6	112,3						
88	105,5	101,5	108,6	91,4	100,7	103,7	100,0	95,1	93,3	99,9	100,3			

Tabelle 4. *Werte des Katalasenexponenten in Prozenten im Verhältnis zum Mittelwert vor der Sensibilisierung. Allergen: Anilin*

Nr.													
3	94,6	101,5	109,0	95,1	89,7 △	92,5 △	108,3⁺	92,3⁺⁺	95,1⁺	107,6⁺	93,1⁻	103,9⁻	Unwesentliche Veränderungen
9	93,6	103,0	103,4	89,2 △	88,5 △	61,2⁺	82,2⁺	85,6⁻	90,3⁻	Verminderung			
16	108,0	92,0	96,2 △	93,1 △	76,4⁺	81,0⁺	70,7⁺	72,4⁻	94,0⁻	98,0⁻	Verminderung		
20	104,8	89,6	105,6	70,3⁺	68,8⁺	88,3⁺	104,7⁻	113,7⁻	112,1⁻	106,0⁻	Verminderung		
22	103,5	105,7	90,6	87,6 △	95,7 △	80,4⁺	79,4⁺	63,6⁺	69,3⁻	85,9⁻	Verminderung		
35	103,5	103,8	93,6	98,5⁺	99,0⁺	86,0⁺	108,9⁻	107,8⁻	Unwesentliche Veränderungen				
41	96,8	103,2	91,5 △	91,0 △	70,8⁺	71,8⁺	72,4⁺	78,2⁻	92,1⁻	109,1⁻	112,7⁻	Verminderung	
						Kontrolltiere							
47	110,5	99,4	88,4	91,7	109,9	105,1	110,4	96,5	88,1				
52	95,5	96,6	108,9	88,1	92,5	97,5	110,1	110,8					
57	101,7	94,7	93,6	103,0	105,3	101,7	102,0	98,0					
67	105,6	98,1	86,0	109,0	105,9	92,3	96,1	96,5	105,8	108,8			

Tabelle 5. *Werte des Katalasenexponenten in Prozenten im Verhältnis zum Mittelwert vor der Sensibilisierung, bei Verabreichung von Vitamin C. Allergen: Dinitrochlorbenzol*

Nr.									
51	93,5	105,2	101,3	95,3⁺	102,3⁺	106,8⁺	96,4⁻	98,5⁻	Unwesentliche Veränderungen
90	97,9	102,2	100,0	85,2 △	107,9⁺	117,8⁺	114,2⁺	103,8⁻	Unwesentliche Veränderungen
128	97,0	97,0	106,0	110,0 △	112,5⁺	108,5⁺	102,1⁺	103,7⁻	98,0⁻ Unwesentliche Veränderungen
129	87,3	98,5	113,6	89,6 △	115,0 △	102,4⁺	100,5⁺	104,6⁺	Unwesentliche Veränderungen
111	93,3	100,4	106,3	99,2 △	98,7 △	108,7⁺	104,7⁺	106,2⁺	Unwesentliche Veränderungen

Tabelle 6. *Kontrolltiere*

Nr.									
15	95,1	100,5	104,4	90,8 △	79,9⁺	86,0⁺	85,0⁺	97,0⁻	93,0⁻ Verminderung
71	104,7	102,3	94,0 △	89,7⁺	86,9 ⁺	83,2⁺	86,8⁻	98,7⁻	Verminderung
9	100,4	98,2	101,4 △	88,4⁺	73,1⁺	79,2⁺	85,4⁻	93,1⁻	98,5⁻ Verminderung
60	96,2	98,6	105,2 △	76,5⁺	72,0⁺	83,8 ⁺	79,6⁺	87,8⁻	103,1⁻ Verminderung

Tierserie wurden im Winter bei Verabreichung von Trockenfutter durchgeführt.

Katalasenaktivität bei gleichzeitiger Verabreichung von Vitamin C. Da wir einen Unterschied im Aktivitätsniveau der Katalase bei Tieren der Sommer- und Winterserie beobachten konnten, führten wir die Sensibilisierung der mit Trockenfutter (Getreide, Kleie) genährten Tiere so durch, daß wir gleichzeitig zweimal wöchentlich intravenöse Injektionen von Vitamin C zu 25 mg verabreichten. Jedes Kaninchen erhielt insgesamt 200 mg Vitamin C, davon 100 mg vor und 100 mg während der Pinselungen. Die Kontrolltiere erhielten kein Vitamin C und wurden ähnlich wie die Versuchstiere sensibilisiert. Als Allergen wurde Dinitrochlorbenzol in einer Lösung von 1:10000 in Aceton benutzt. Alle Tiere, welchen Vitamin C verabreicht wurde, zeigten im Laufe der Sensibilisierung Katalasenschwankungen, die + 15% nicht überschritten, sowie eine schwächere Intensität des primären toxischen Erythems als die Kontrolltiere. Die Kontrolltiere zeigten eine Katalasenverminderung um 20—40%.

Vergiftung mit Dinitrochlorbenzol. Nachdem eine Verminderung der Katalasenaktivität im Laufe der Sensibilisierung mit niedrigprozentigen Lösungen von Dinitrochlorbenzol festgestellt wurde, nahmen wir die

Verfolgung der Katalasenaktivität während der Vergiftung vor. Zu dieser Arbeit wurden die mit Dinitrochlorbenzol sensibilisierten Kaninchen benutzt, welche während der Dauer des primären toxischen Erythems eine Katalasenaktivitätsverminderung von 20—40% aufwiesen. Diesen Tieren wurde das Fell auf einer Fläche von 12×12 cm geschoren und die Haut täglich mit einer Lösung von Dinitrochlorbenzol in Aceton 1:100 bepinselt und das bis zum Auftreten ziemlich bedeutender Entzündungserscheinungen mit Vorkommen oberflächlicher Erosionen auf der bepinselten Haut. Vom Moment des Auftretens obiger Erscheinungen wurde eine Reihe von Katalasenbestimmungen durchgeführt, welche eine Aktivitätsverminderung dieses Enzyms bis zu 50% aufzeigten. In dem Maße wie die Entzündungserscheinungen zurücktraten, kehrte das Katalasenniveau langsam zum Ausgangspunkt zurück, was im Vergleich zur mittleren Katalasenverminderung bei 25%igem primärem toxischem Erythem eine zweimal größere Verminderung darstellt.

Sensibilisierung und das Alter. Auf experimentalem Wege suchten wir den Zeitabschnitt des Erscheinens der primären toxischen Reaktion bei jüngeren und älteren Tieren sowie die Verhaltung der Katalase in Abhängigkeit vom Alter zu bestimmen. Die Sensibilisierung wurde mit Dinitrochlorbenzol in Aceton 1:10000 und mit 5%iger Lösung von Anilin in Öl an jungen, 2 Monate alten Kaninchen sowie älteren, 8 Monate bis zu 2 Jahren alten und an 2—4jährigen Tieren durchgeführt, indem man die Anzahl der zur Hervorrufung der allergischen Erytheme notwendigen Pinselungen beachtete. Es stellte sich heraus, daß junge, zwei Monate alte Kaninchen viel schneller, nämlich nach 2—3 Pinselungen, sensibilisiert werden, ältere, 8 Monate bis zu 2 Jahren alte benötigen 4—6 Pinselungen und 2—4jährige Tiere 5—7 Pinselungen. Dabei findet man zeitweise bei den letzteren Kaninchen eine Sensibilitätswiderstandsfähigkeit vor, welche durch Fehlen eines primären toxischen Erythems trotz mehrmaliger (14—15) Pinselungen zum Ausdruck kam, was niemals bei jungen Tieren vorkam. Bei diesen Tieren konnte

Tabelle 7. *Werte des Katalasenexponenten in Prozenten im Verhältnis zum Mittelwert vor der Sensibilisierung. Dinitrochlorbenzol-Vergiftung*

Nr.									Vergiftung		Verschwinden der Vergiftung	
31	100,8	97,7	101,4	96,8△	95,8△	102,3△	78,8*	72,3*	79,7*	66,7	64,2	56,0	84,7	89,9	94,6
7	102,5	93,3	104,2	101,4△	94,6△	89,4△	72,6*	77,0*	76,1*	59,7	60,3	61,0	68,0	77,3	94,3

das primäre toxische Erythem erst bei Gebrauch einer Lösung von 1:1000 hervorgerufen werden und in einem Falle mit einer Lösung von 1:100. Die Katalasenaktivität verminderte sich in 60% der Fälle bei jungen sowie bei alten Tieren um 20—40%, also hatte das Alter keinen Einfluß auf die Verminderung der Katalase.

Schlußfolgerungen

Die von uns erhaltenen Ergebnisse zeigen eine Katalasenverminderung bei einer überwiegenden Anzahl von Tieren während der Dauer des primären toxischen Erythems an und in manchen Fällen vor Erscheinen des Erythems. Dies konnte entweder auf eine Hemmung dieses Enzyms durch die angewendeten Allergene hinweisen oder auf Teilnahme der Katalase an den Oxyreduktionsumwandlungen während der Inaktivierung der eingeführten Allergene. In diesem Prozeß wäre die Eintrittsgeschwindigkeit der Katalase in den Lauf der Umwandlungen und ihre vorübergehende Blockade schneller als die Regeneration.

Die Intensität der Hautreaktion während der Sensibilisierung und Vergiftung verläuft parallel zur Katalasenaktivität. Die Sensibilisierung geht schneller bei jungen Tieren, langsamer bei älteren Tieren mit gleichzeitiger Katalasenaktivitätsverminderung ohne Rücksicht auf das Alter vor sich.

Die Sensibilisierung bzw. Vergiftung der Haut und die gleichzeitige Katalasenaktivitätsverminderung findet schneller und deutlicher im Winter als im Sommer statt. Die Verabreichung von Vitamin C im Winter verlängert den Sensibilisierungszeitabschnitt und ergibt ein allergisches Erythem von geringer Intensität; die Aktivitätsverminderung der Katalase ist jedoch niedriger als bei den Kontrolltieren. Die in unseren Versuchen durch mechanische und physische Elemente hervorgerufenen Erytheme verlaufen parallel zur Katalasenverminderung. Die durch toxische chemische Mittel hervorgerufenen Erytheme verlaufen mit Katalasenverminderung trotz negativer Kontrollteste.

Klinische Schlußfolgerungen

Die Aktivitätsveränderungen der Katalase im Blut könnte man eventuell als vervollständigte Methode in der Aufdeckung von Sensibilitätszuständen und Hautvergiftungen durch industrielle chemische Stoffe vor und während des Auftritts anatomischer Veränderungen benutzen.

Die Verabreichung von Vitamin C im Winter könnte eine gewisse Rolle in der Sensibilitätsprophylaktik bei industriellen chemischen Mitteln spielen. Junge Personen sind stärker empfindlich und benötigen spezielle prophylaktische Maßnahmen.

Die die Katalasenaktivitätsverminderung hemmenden Methoden könnten die Widerstandsfähigkeit gegen Sensibilisierung und Vergiftung mit industriellen chemischen Mitteln erhöhen.

Literatur

[1] Bach, A. N.: Chemische Ergebnisse. Moskau 1950 [Russisch]. — [2] Blagowieszczenskij, Talizin: Vorlesungen der Akademie der Wissenschaft, Nr 1, S. 123, Moskau [Russisch]. — [3] Braunstein, S.: Biochemie der Aminosäuren. Monographie. Moskau 1949 [Russisch]. — [4] Hennichs, S.: Studien über Leberkatalase. Biochem. Z. **145**, 286 (1924). — [5] Mierzecki, H., u. J. Popowicz: Biochemische Veränderungen im Laufe der Sensibilisierung mit chemischen Substanzen. Vorläufige Mitteilung. Przegl. Derm. **1953**, Nr 1, 91 [Polnisch]. — [6] Mierzecki, H.: Arbeitsdermatologie. Monographie. Warschau: Polnischer Staatsverlag 1953. — [7] Pribram, B.: Mikrochemische Untersuchungen des Blutserums zur frühzeitigen Erkennung gewerbepathologischer Schädigungen. Arch. Gewerbepath. **5**, 345 (1934). — [8] Rozental, L.: Die Aktivitätsveränderungen der Pilzkatalase, Jahrgänge des Staatsinstitutes für Hygiene, 1953, Nr 3, S. 291 [Polnisch]. — [9] Seida, G.: Über die Wirkung von Blutgiften auf die Katalase. Biochem. Z. **308**, 175 (1941).

Prof. Dr. H. Mierzecki,
Hautklinik der Medizinischen Akademie Breslau (Wrocław), Chałubińskiego 1

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 16, S. 396—404 (1958)

Aus der Akademie für Sozialhygiene, Arbeitshygiene und Ärztliche Fortbildung, Klinik und Poliklinik für Berufskrankheiten (ehemaliger Direktor: Prof Dr. Gülzow)

Der Porphyrinstoffwechsel bei der Bleivergiftung

Von

H. Minden und H. Thiele, Berlin-Lichtenberg

Mit 5 Textabbildungen

(Eingegangen am 26. November 1957)

Die vermehrte Ausscheidung von Koproporphyrin im Harn von Bleikranken und auch von gesunden Bleiexponierten ist seit langem bekannt. Der Nachweis der erhöhten Harnporphyrine wurde vielfach für Reihenuntersuchungen in bleigefährdeten Betrieben empfohlen. Allerdings erweist sich dieses Verfahren in prophylaktischer Hinsicht den Untersuchungen des Blutes auf basophil getüpfelte Erythrocyten als unterlegen. Die Porphyrinausscheidung schwankt von Tag zu Tag und ist auch innerhalb der einzelnen Harnportionen sehr verschieden; es wäre daher allenfalls sinnvoll, die Porphyrine im 24 Std-Harn zu bestimmen; die praktische Durchführung stößt aber neben der Schwierigkeit einer gewissenhaften Sammlung auch auf die einer hohen Licht- und Luftempfindlichkeit der Porphyrine, so daß man meist schon nach kurzer Zeit einen Befund erhält, der nicht mehr den Tatsachen entspricht. Bei den zur Zeit am meisten angewandten Schnellverfahren zur Porphyrinbestimmung (J. Brugsch) ergibt sich weiterhin der Nachteil, daß man damit nur die ätherlöslichen Fraktionen der Porphyrine erfaßt, wobei offensichtlich vorausgesetzt wird, daß andere Porphyrine in solchem Harn kaum vorkommen; dies entspricht, wie später gezeigt wird, nicht unbedingt den Befunden. Vereinzelt sahen wir andererseits gesicherte Fälle von Bleivergiftungen, bei denen überhaupt keine Porphyrinvermehrung festgestellt werden konnte. Eine weitere Einschränkung ihres Wertes für die Diagnose von Bleischäden erfährt die Porphyrinbestimmung dadurch, daß auch eine ganze Anzahl anderer Krankheiten eine derartige Stoffwechselstörung herbeiführen kann. Es scheint bei solchen Bildern in der Regel eine Leberschädigung zugrunde zu liegen, die entzündlicher oder toxischer Natur sein kann. In fortgeschrittenen Fällen der chronischen Hepatitis beispielsweise findet man fast regelmäßig eine Zunahme der ätherlöslichen Porphyrine und — bei genauer Analyse — auch das Auftreten von Porphyrinen des Urotyps (in diesem Begriff werden zunächst alle ätherunlöslichen Porphyrinfraktionen zusammengefaßt).

Die Ursache der vermehrten Porphyrinausscheidung scheint somit in einem engen Zusammenhang mit der Leberfunktion zu stehen, der für die Porphyrinsynthese eine große Bedeutung zukommt, auch wenn das Vorhandensein anderer Bildungsstätten, insbesondere des RES, angenommen werden muß. Neuerdings erwog Brugsch sogar eine Beteiligung des Pankreas an der Porphyrinsynthese.

Die Porphyrine im menschlichen Organismus stammen zum Teil aus der Nahrung, zum anderen Teil werden sie synthetisiert. Durch Isotopenversuche wies Grinstein nach, daß mit N^{15} markiertes Glycin zum Aufbau von Protoporphyrin IX verwendet wird, und daß Koproporphyrin I im Verlaufe dieser Biosynthese gleichzeitig — vermutlich aus einer gemeinsamen Porphyrinvorstufe — entsteht. Dagegen vermutet er, daß die Bildung des Protoporphyrin IX über eine Koproporphyrin III-Stufe erfolgt.

Nach neueren Untersuchungen steht fest, daß nicht, wie ursprünglich angenommen, Essigsäure, sondern „aktives Succinat", das dem Citronensäure-Cyclus entstammt, neben Glycin der Grundbaustein des Porphyrinmoleküls ist.

Neuberger konnte nachweisen, daß die Biosynthese der Porphyrine über die δ-Aminolävulinsäure führt. Im Tierversuch erfolgt nach Zufuhr dieser Substanz eine vermehrte Bildung von Uro-, Kopro- und Protoporphyrin. Die Synthese erfolgt dabei über ein Zwischenprodukt, das als Porphobilinogen angesehen wird. Aus den Angaben von Shemin und Russel geht hervor, daß markierte δ-Aminolävulinsäure 44mal schneller ins Häminmolekül eingebaut wird als entsprechend markiertes Glycin.

Salomon beobachtete, daß mit C^{14} markiertes Uroporphyrin III sich in Knochenmarksuspension innerhalb von 20 Std zu 52% in Protoporphyrin IX umwandelte, wobei ein Teil dieses Porphyrins bereits ins Hb-Molekül eingebaut war. Daraus könnte man folgern, daß die Protoporphyrinsynthese über die Uro- und Koproporphyrinstufe führt; es ist jedoch noch ungeklärt, ob andere, ähnlich gebaute Zwischenprodukte auftreten, und die fertigen Porphyrine jeweils Endstadien darstellen.

Die Möglichkeit einer rückläufigen Entwicklung von Protoporphyrin IX in Koproporphyrin III wurde unter anderem von Hijmans v. d. Bergh behauptet, der eine Fähigkeit des Leberparenchyms zu dieser Umwandlung beobachtete; von anderer Seite werden diese Angaben jedoch angezweifelt, und es wird vermutet, daß es sich um eine Zink-Porphyrinkomplexverbindung ähnlicher Absorption handelt.

Die Porphyrinbildung ist als aktive fermentativ gesteuerte Leistung des Körpers anzusehen. Die Störungen des normalen Porphyrinstoffwechsels sind in erster Linie durch Einflüsse zu erwarten, die eine Hemmung oder Entgleisung der fermentativen Vorgänge bedingen.

Es liegt daher nahe, das Wesen der Bleivergiftung, zumindest soweit es den Porphyrinstoffwechsel betrifft, als Auswirkung einer Fermentblockierung anzusehen, wobei sowohl eine direkte Beeinflussung als auch der Umweg über Parenchymschädigungen denkbar sind. Gajdos beobachtete in vitro, daß Bleiacetat die Protoporphyrinsynthese aus Glykokoll in Erythrocyten behindert, während beim anämisierten Kaninchen in vivo eine solche Hemmung nicht auftritt. Als Erklärung für dieses Verhalten fand sich später — bei Untersuchung der Bleiverteilung zwischen Blutkörperchen und Plasma —, daß Blei sich im lebenden Organismus nur locker und in geringer Menge an die Oberfläche der

Erythrocyten adsorbiert, daher die Porphyrinsynthese im Inneren nicht stört, während in vitro die Durchdringung der roten Blutkörperchen mit Blei schneller erfolgt.

Der vermehrte Protoporphyringehalt der Erythrocyten ist kennzeichnend für die Bleivergiftung. Diese Anreicherung wird als Zeichen einer Störung der Hämsynthese bewertet. Nach Ansicht von Rimington liegt dabei eine Behinderung des Eiseneinbaues in das Porphyrinmolekül vor. Der außerordentlich hohe Protoporphyringehalt der Erythrocyten bei gleichzeitig stark vermehrter Koproporphyrinausscheidung im Harn legt nochmals den Gedanken an einen Übergang von Proto- in Koproporphyrin — möglicherweise in der Leber — nahe. Dabei ist zu bedenken, daß etwa 70% des ausgeschiedenen Koproporphyrins der III. und nur 30% der I. Isomere angehören (Kench). Da allein die III. Isomere für die Hämoglobinbildung in Frage kommt (eine Umwandlung von III in I ohne vollständige Ringsprengung ist nicht möglich), ergibt sich für die Erklärung der Entgleisung des Porphyrinstoffwechsels bei der Bleierkrankung aus den bisher bekannten Tatsachen die Möglichkeit, daß die Störstufe der Hämsynthese beim Übergang von Koproin Protoporphyrin liegt, oder daß der Eiseneinbau ins Protoporphyrinmolekül blockiert ist, und es zu einer Rückwandlung des Protoporphyrins der Erythrocyten in Koproporphyrin kommt.

Unabhängig davon ist jedoch auch die — biologisch zwecklos erscheinende — Koproporphyrin I-Synthese gesteigert. Aus Untersuchungen von Pecora geht hervor, daß bereits vor dem Ansteigen der Harnporphyrine bei der Bleiintoxikation ein erhöhter Protoporphyringehalt der Erythrocyten gefunden wird. — Während die meisten Autoren auch in neuerer Zeit allein die Koproporphyrinvermehrung bei der Bleiintoxikation erwähnen, setzt sich mit der Verbesserung der Nachweismethoden allmählich die Erkenntnis durch, daß auch Uroporphyrin, zumindest in schwereren und fortgeschrittenen Fällen, zur Ausscheidung durch den Harn gelangt. Entsprechende Beobachtungen stammen z. B. von Brugsch, Nicholas und Rimington, Pecora.

Die Aufklärung der genaueren Verhältnisse der Porphyrinausscheidung im Harn erfolgt mit Hilfe chromatographischer Verfahren. Kehl und Stich beschrieben die Papierchromatographie der Porphyrine im System Lutidin-Wasser und kamen zu dem Schluß, daß eine lineare Beziehung zwischen der Wanderungsgeschwindigkeit und der Zahl der Carboxylgruppen besteht. Die gleiche Ansicht vertraten Nicholas und Rimington und Papastamatis und Kench, die die Jontophorese der Porphyrine in Agargel mit Erfolg durchführten. In eigenen Untersuchungen unter Verwendung der Papierelektrophorese für die Trennung des alkalischen Porphyringemisches konnten wir uns aber davon überzeugen, daß die Wanderungsgeschwindigkeit nicht allein von der Zahl der Carboxylgruppen abhängt. So kann beispielsweise das Koproporphyrin mit 4 Carboxylgruppen nicht eindeutig vom Protoporphyrin mit 2 solchen Gruppen getrennt werden, während das Uroporphyrin sich scharf und in relativ großem Abstand absetzt.

Es ist anzunehmen, daß die unterschiedlichen Seitengruppen der Porphyrinmoleküle, die das chemische und physikalische Verhalten bestimmen, auch Einfluß auf die Wanderungsgeschwindigkeit im elektrischen Feld haben.

Bei diesen Untersuchungen zeigt sich, daß das Uroporphyrin, das sich durch sein Absorptionsspektrum und sein Löslichkeitsverhalten identifizieren läßt, praktisch stets von einer 2. Fraktion begleitet ist, die in geringerer Menge auftritt und nur durch einen schmalen Streifen vom Uroporphyrin getrennt ist. Diese Verbindung entspricht nach Ansicht verschiedener Autoren (DANNENBERG u. a.) dem Heptacarboxylporphyrin. Sie stört nicht die Kristallisation von Uroporphyrin und dürfte in den bisherigen Untersuchungen immer mit diesem zusammen erfaßt worden sein. Das gleiche gilt für eine 3. Fraktion, die sich manchmal etwa in der Mitte zwischen den ätherlöslichen Porphyrinen und dem Uroporphyrin befindet. Es gelingt mit dieser Methodik, in Fällen pathologischer Porphyrinbefunde bei Pb-Intoxikation bis zu 5 Porphyrine zu unterscheiden.

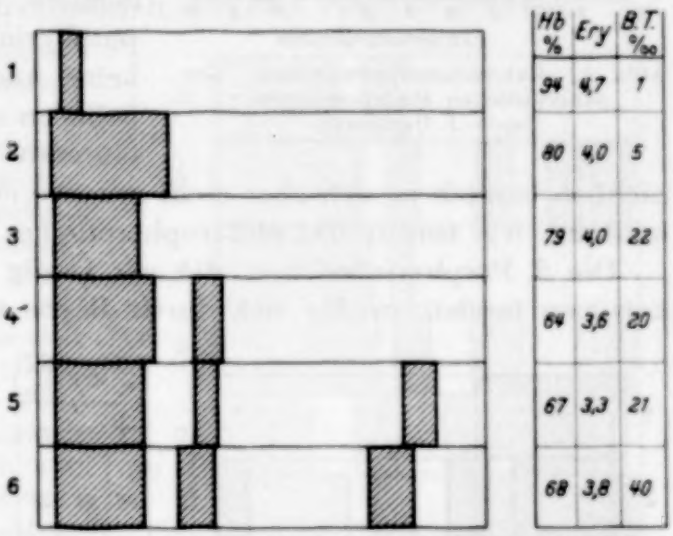

Abb. 1. Papierelektrophoretische Auftrennung der Harnporphyrine von Arbeitern einer Akkumulatorenfabrik bei Bleiexposition (*1*) und Bleiintoxikation (*2—6*). Alle Streifen enthalten Porphyrine des Koprotyps, *5* und *6* auch des Urotyps

Unsere Untersuchungen befaßten sich mit der Auswirkung der Bleivergiftung auf den Porphyrin-Stoffwechsel. Wir hatten Gelegenheit, eingehende Beobachtungen der Porphyrinurie an 100 Bleikranken während ihres stationären Aufenthaltes zu machen; in 13 Fällen wurden die Harnporphyrine elektrophoretisch aufgetrennt.

Die Untersuchungen der Harnporphyrine erfolgten im Sammelharn von 3—5 Tagen. Hierzu wird der Urin mit Salzsäure auf ein p_H von 3,5 gebracht und mit Talkum, an das sich die Porphyrine adsorbieren, versetzt. Aus dem Zentrifugat erhält man die Lösung der Porphyrine durch Behandlung mit 0,1 n Ammoniak. Durch Wiederholung der Fällung kann man eine Reinigung des Rohporphyringemisches erreichen. Nach der 2. oder 3. Umfällung ist der konzentrierte Extrakt zur papierelektrophoretischen Weiterverarbeitung geeignet. Hierzu wird die Lösung in der gleichen Weise wie bei der Elektrophorese von Serumeiweißkörpern auf Streifen von Schleicher & Schüll 2043a aufgetragen und bei einem Veronalpuffer von p_H 8,6 für 2 Std einem Gleichstrom von 220 Volt und 3 mA ausgesetzt. Eine schnelle Trocknung verhindert anschließend das Verlaufen der Fraktionen. Ihre Sichtbarmachung erfolgt im blaugefilterten UV-Licht.

Das Ergebnis der qualitativen Befunde, die wir mit dieser Methodik (MINDEN) erhielten, geht aus der Abb. 1 hervor.

Da die elektrophoretischen Streifen schnell an Leuchtkraft im UV-Licht verlieren, ist es zweckmäßig, die Farbintensität durch Angabe von Kreuzen zu charakterisieren oder farbige Kopien herzustellen.

Zur Unterscheidung der ätherlöslichen Porphyrine verwenden wir das Extraktionsfluorogramm (J. Brugsch), wobei die Differenzierung der einzelnen Porphyrine auf Grund ihrer unterschiedlichen Löslichkeit in Salzsäure erfolgt. Dabei erhalten wir Kurven der folgenden Art (Abb. 2).

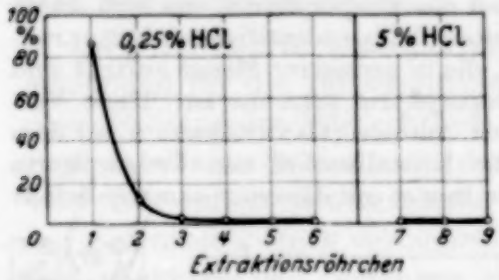

Abb. 2. Extraktionsfluorogramm der ätherlöslichen Harnporphyrine (nach J. Brugsch)

Es zeigt sich, daß das Porphyringemisch anscheinend kein Protoporphyrin enthält, und daß sich auch keine anderen Bestandteile darin befinden, die sich durch ihre Salzsäurezahl unterscheiden lassen. Tatsächlich handelt es sich aber nicht um eine einheitliche chemische Verbindung, wie bereits das elektrophoretische Verhalten beweist.

Die 2. Porphyrinfraktion, die wir häufig bei stärkeren Bleiintoxikationen fanden, müßte sich durch Besitz von mindestens 5 COOH-Gruppen auszeichnen, wenn man eine Beziehung zwischen Wanderungsgeschwindigkeit und Carboxylgruppenzahl annimmt. Sie könnte daher nicht dem Mesodeuterotyp (mit 2 COOH-Gruppen) entsprechen, den Brugsch bei einem Fall einer toxischen Porphyrie durch Blei beschrieb. Auf Grund unserer Ergebnisse kann man feststellen, daß die Entgleisung des Porphyrinstoffwechsels durch toxische Schädigung in der Weise vor sich geht, daß mit zunehmendem Grad der Schädigung immer mehr Porphyrine mit erhöhter Carboxylgruppenzahl auftreten.

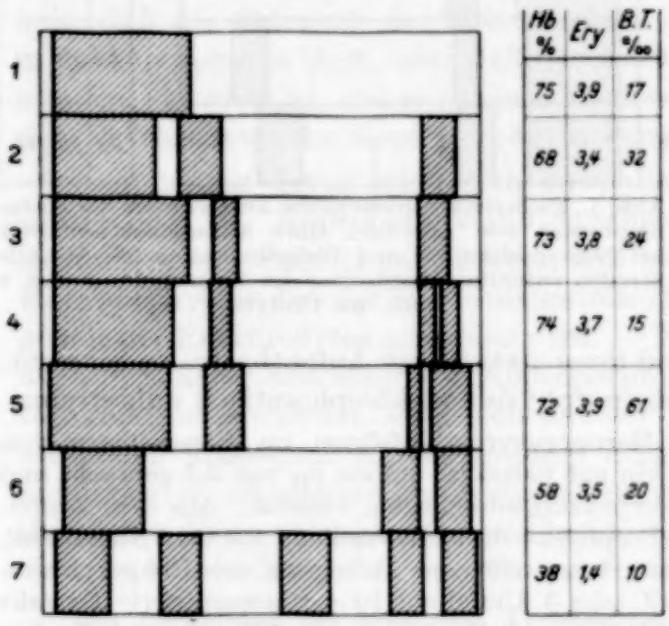

Abb. 3. Papierelektrophoretische Auftrennung der Harnporphyrine von Arbeitern einer Akkumulatorenfabrik bei wiederholter Bleiintoxikation (nur bei 1 fehlen Porphyrine des Urotyps)

Kennzeichnend für unsere Feststellungen ist die Beobachtung an einigen Patienten, bei denen die Bleierkrankung rezidivierte. In der Abb. 3 sind die Porphyrinelektrophoresestreifen bei wiederholter Intoxikation dargestellt. Durch diese Beobachtungen wird wahrscheinlich gemacht, daß ein Summationseffekt bei anhaltender Bleiexposition

auftritt, und daß die pathologischen Schäden im Falle des Rezidivs der Erkrankung tiefgreifender sind als bei der ersten Erkrankung.

Die Hypothese einer Blockierung der Hämbildung auf einer ganz bestimmten Stufe verliert hierdurch an Wahrscheinlichkeit, während man folgern muß, daß es tatsächlich zu einer allgemeinen Entgleisung der Hämsynthese kommt, die um so deutlicher ausgeprägt ist, je stärker die Schädigung ist.

Zur weiteren Klärung der Verhältnisse führten wir Untersuchungen an Kaninchen durch, die experimentell mit Blei vergiftet wurden.

Die 1. Gruppe umfaßte 4 Versuchstiere (619—622) und 1 Kontrolltier. Die Bleiintoxikation wurde durch subcutane Gaben von zweimal wöchentlich 100 bzw. 150 mg/kg Bleiacetat während der ersten 14 Tage herbeigeführt. Die gesamte Beobachtungsdauer betrug 4 Wochen. Die Tiere wurden in Stoffwechselkäfigen aus Kunststoff gehalten, so daß die Gewinnung der porphyrinhaltigen Urine ohne vorzeitige Zerstörung der Porphyrine erfolgen konnte. Der Verlauf der Bleiintoxikation ergibt sich aus der Tabelle der mittleren Hb-Werte. Die Porphyrinausscheidung war außerordentlich wechselhaft und erreichte Werte bis 320 γ-%. Die Elektrophorese der Porphyrine erfolgte in 2 Gruppen: 1. Gruppe 15.—18. Tag, 2. Gruppe 19.—28. Tag.

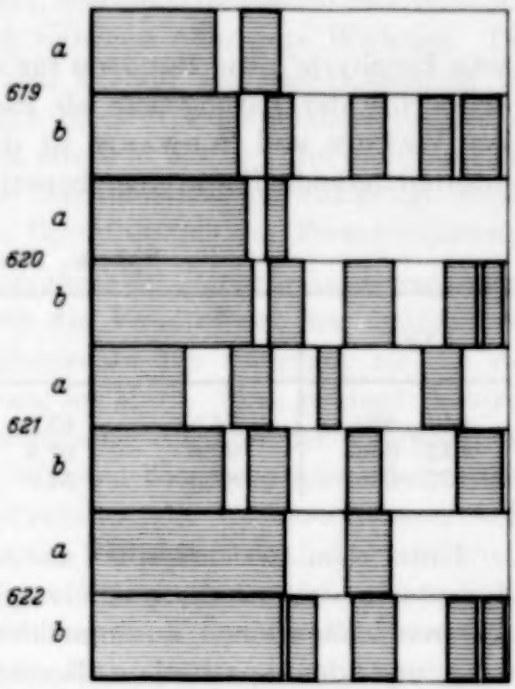

Abb. 4. Elektrophoretische Auftrennung der Harnporphyrine von Kaninchen bei experimenteller Bleivergiftung. *a* Harn vom 15—18. Tag; *b* Harn vom 19.—28. Tag

Die Ergebnisse sind auf Abb. 4 dargestellt. Auch im Tierversuch zeigt sich also an der Zunahme der Porphyrine mit erhöhter Carboxylgruppenzahl die fortschreitende Schädigung. Es ist daher naheliegend, unter den fermentativen Störungen, die durch Blei ausgelöst werden können, eine Behinderung der Decarboxylierung anzunehmen.

Wir führten deshalb bei einer weiteren Gruppe von 5 Kaninchen (632—636) und 2 Kontrolltieren (637, 638) eine Bleiintoxikation herbei (vgl. Tabelle der mittleren Hb-Werte) und gaben während der ersten 3 Tage jeweils 25 mg/Tag Cocarboxylase (Berolase/La Roche) intravenös.

Die Wirkung dieser Behandlung bestand in einem Fehlen des Uroporphyrintyps bei der elektrophoretischen Fraktionierung, die hier mit den während der gesamten 4wöchigen Versuchsdauer gesammelten Porphyrinen vorgenommen wurde (Abb. 5). Im übrigen übte die Anwendung von Cocarboxylase, wie die hämatologischen Befunde zeigen, keinen sicheren Einfluß auf den Verlauf der Bleivergiftung aus.

Die Definition der *echten Porphyrie* im Gegensatz zur Porphyrinurie, bei der es lediglich zur vermehrten Ausscheidung ätherlöslicher Porphyrine kommt, besagt, daß merkliche Mengen vom Uroporphyrintyp im Harn vorhanden sein müssen. Spuren kommen nach H. Fischer auch im normalen Harn vor. Bei der im Rahmen einer Bleivergiftung auftretenden Uroporphyrinausscheidung handelt es sich also im Sinne dieser Definition um eine echte Porphyrie. Die Bezeichnung „toxische Porphyrie", die Brugsch für solche Zustände anwendet, erscheint angesichts der Pathogenese als zweckmäßig. Nach der Nomenklatur von Watson und Schwartz ist diese Form der Porphyrie als akute, intermittierende Form einer hepatischen Porphyrie zu bezeichnen.

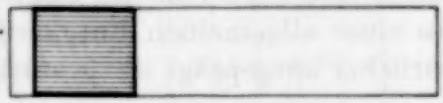

Abb. 5. Papierelektrophorese der Harnporphyrine von Kaninchen bei experimenteller Bleivergiftung und gleichzeitiger Behandlung mit Cocarboxylase (Harn vom 19.—28. Tag)

Tabelle. *Mittlere Hb-Werte*

Tiere	1.	8.	15.	22.	28.
	Tag				
619—622	74,5	63,8	60,8	66,5	68,3
632—636	92,6	61,8	66,4	71,6	81,2
637—638	87,5	54,0	64,0	68,5	77,5

Unter dem Gesichtspunkt der echten Porphyrie sind die klinischen Symptome der schweren Bleivergiftung zu beurteilen. Die meisten Autoren lehnen einen Zusammenhang zwischen der Porphyrinvermehrung und den spastischen Beschwerden bei der Bleikrankheit ab. Andererseits wird die akute intermittierende Porphyrie charakterisiert durch abdominelle Koliken, Hochdruck, Oligurie und Paresen, d. h. durch die gleichen Erscheinungen, die das Bild der schweren Bleierkrankung begleiten. Dabei ist es nach Waldenström nicht wahrscheinlich, daß die Porphyrine direkt gefäßspastische Wirkung haben, sondern (Kezdi) daß sie auf dem Umweg über eine Infiltration ins Zentralnervensystem eine toxische Neuritis mit Störung der Regulation des Carotissinus herbeiführen. Wir möchten daher eine Mitwirkung der Porphyrinstoffwechselschädigung am Zustandekommen einiger klinischer Zeichen der schweren Bleiintoxikation nicht so entschieden ablehnen, wie das bisher geschah. Zahlreiche andere Erscheinungen sind dagegen nicht durch Porphyrinvermehrung zu erklären, so beispielsweise die fast regelmäßig anzutreffende Irritation der Magenschleimhaut (Gülzow).

Wenn auch noch zahlreiche Fragen der Pathogenese der Bleivergiftung und der damit verbundenen Entgleisung des Porphyrinstoffwechsels ungeklärt bleiben, kann als *Ergebnis* unserer Beobachtungen

an bleikranken Menschen und Tieren festgestellt werden, daß *kein bestimmtes Fermentsystem durch Bleieinwirkung isoliert geschädigt* wird, sondern daß die Störung an den verschiedensten Stellen einsetzen kann und sich mit dem Grad und der Dauer der Bleieinwirkung verstärkt.

Therapeutisch wurden verschiedentlich und mit wechselndem Ergebnis Versuche mit Vitamin B12 unternommen (Frank, Kleinsorge) und im Tierversuch damit günstige Beeinflussung des Verlaufes gesehen. Wir beobachteten in zahlreichen Fällen bei der Bleiintoxikation des Menschen durch Vitamin B12 keinen sicheren Erfolg. Andere Untersucher verwendeten Folsäure (Hesse), Nicotinsäure (Graziani), Natrium citricum und EDTA und berichten teilweise über gute Wirkung. Die Anwendung von EDTA verkürzt den Verlauf der Bleierkrankung bei frühzeitiger Verabreichung und führt durch Komplexbildung des Bleies zu dessen schnellerem Verschwinden aus dem Körper. Im gleichen Sinn erscheint auch die Verwendung von Natriumcitrat gerechtfertigt. Beide Mittel bewirken aber keine direkte Beeinflussung der Fermentsysteme.

Hinsichtlich der praktischen *Bedeutung der Porphyrinuntersuchungen* bei der Bleiintoxikation halten wir die Feststellung der qualitativen Zusammensetzung des Porphyringemisches für wichtiger als die der quantitativen Porphyrinausscheidung im Harn. Man gewinnt dadurch einen Einblick in das pathophysiologische Ausmaß der bleibedingten Störung und kann hinsichtlich des weiteren Einsatzes eines Bleikranken im Bleibetrieb urteilen. Durch experimentelle Untersuchungen steht fest, daß das in den Körper eingebrachte Blei sich in der Leber anreichert, und man kann daher zumindest eine Teilfunktionsstörung der Leber in bezug auf den Porphyrinstoffwechsel als Folge der Bleieinwirkung annehmen. Wenn die Bleischädigung sich bereits in der Ausscheidung von Uroporphyrin äußert, besteht Veranlassung, von der weiteren Tätigkeit in bleigefährdeter Umgebung abzuraten. Dagegen ist die vermehrte Koproporphyrinausscheidung im Harn allein hierfür kein ausreichender Grund, da sie — wie eingangs erwähnt — fast allen Bleiarbeitern gemeinsam ist und keine erkennbaren Schädigungen mit sich bringt.

Zusammenfassung

Eine fast regelmäßige Begleiterscheinung der Bleiintoxikation ist die vermehrte Ausscheidung von Porphyrinen im Harn. Durch die papierelektrophoretische Auftrennung zeigt sich, daß die Anzahl der im Harn nachweisbaren Porphyrine mit der Schwere der Vergiftung und mit ihrer Dauer zunimmt. Über entsprechende Beobachtungen an Menschen und im Tierversuch mit Kaninchen wird berichtet. Es ist anzunehmen, daß die qualitative Zusammensetzung des Porphyringemischs einen Einblick in das jeweilige Ausmaß der Störung der Hämsynthese unter der Bleieinwirkung ergibt.

Literatur

Brugsch, J.: Porphyrine. Leipzig 1952. — Zur Frage pankreatogener Porphyrine. Z. ges. inn. Med. **12**, 380 (1957). — Toxische Leukoporphyrie durch Bleivergiftung als Präporphyrieform. Z. ges. inn. Med. **12**, 704 (1957). — Dannenberg, H., u. H. Reinwein: Zur Klinik der Porphyria cutanea tarda. Dtsch. Arch. klin. Med. **202**, 214 (1955). — Fischer, H.: In Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden von Abderhalden, Abt. I, Chem. Meth., Teil 11, H. 2. — Frank, O., V. Lachnit u. A. Neumayr: Der Einfluß von Vitamin B12 auf die Bleiporphyrinurie. Acta haematol. (Basel) **8**, 42 (1952). — Gajdos, A., Gajdos-Török e L. Pecora: Studio dell'azione del piombo sulla sintesi della protoporfirina libera nei globuli rossi perifici di coniglio. Folia med. (Napoli) **8**, 773 (1955). — Graziani, G., M. Fusco e L. Rossi: Le variazioni del citocromo C nella intossicazione sperimentale da piombo. Folia med. (Napoli) **37**, 73 (1954). — Grinstein, M., H. Wikoff, R. Pimenta de Mello u. C. Watson: Isotopenuntersuchungen des Porphyrin- und Hämoglobinstoffwechsels. Zit. nach Chem. Zbl. **121**, 2940 (1950). — Gülzow, M., u. H. Minden: Das abdominelle Syndrom Bleikranker (in Vorbereitung). — Hesse, E., u. W. Flöter: Über die Behandlung der Bleivergiftung mit Folsäure. Klin. Wschr. **1951**, 232. — Hijmans v. d. Bergh, A. Grotepass u. F. Revers: Beitrag über das Porphyrin in Blut und Galle. Klin. Wschr. **1932**, 1534. — Kehl, R., u. W. Stich: Über die papierchromatographische Analyse der Porphyrine und einiger Gallenfarbstoffe. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **290**, 151 (1952). — Kench, J., Lane, R., and H. Varley: Urinary coproporphyrins in lead poisoning. Brit. J. industr. Med. **9**, 131 (1952). — Kezdi, P.: Neurogenic hypertension in man in porphyria. Arch. intern. Med. **94**, 122 (1954). — Kleinsorge, H., E. Morigerowski u. K. Rösner: Bleianämie und Vitamin B12. Z. ges. inn. Med. **9**, 903 (1954). — Minden, H.: Beitrag zur Diagnostik zur Porphyria cutanea tarda. Z. ges. inn. Med. **11**, 232 (1956). — Neuberger, A., and J. Scott: Aminolaevulinic acid and porphyrin biosynthesis. Nature (Lond.) **172**, 1093 (1935). Nicholas, R., and C. Rimington: Paper chromatography of porphyrins: Some hitherto unrecognized porphyrins and further notes on the method. Biochem. J. **48**, 306 (1951). — Papastamatis, S., and J. Kench: Jontophoretic separation of porphyrin pigments. Nature (Lond.) **170**, 4314 (1952). — Pecora, L.: Studio sul comportamento di varie porfirine (protoporfirina libera eritrocitaria, coproporfirine e uroporfirine I e III) nella intossicazione saturnina sperimentale. Folia med. (Napoli) **2**, 82 (1954). — Pecora, L., S. Fati, C. Vecchione e A. Brancaccio: Sul comportamento del piombo nel sangue in rapporto alle sintesi in vivo della protoporfirina libera eritrocitaria. Folia med. (Napoli) **12**, 1133 (1956). — Rimington, C.: Haems and porphyrins in health and disease. Acta med. scand. **143**, 161 (1952). — Salomon, K., J. Richmond and K. Altman: Tetrapyrrole precursors of protoporphyrin IX. J. biol. Chem. **196**, 463 (1952). — Schmid, R., S. Schwartz and C. Watson: Porphyrin content of bone marrow and liver in the various forms of porphyria. Arch. intern. Med. **93**, 167 (1954). — Neuere Ergebnisse auf dem Gebiete der Porphyrie. Acta haemat. (Basel) **10**, 150 (1953). — Shemin, u. Russell: Zit. nach Neuberger. — Waldenström, J.: Studien über Porphyrie. Stockholm 1937.

Dr. med. H. Minden und Dr. med. habil. H. Thiele, Berlin-Lichtenberg, Nöldnerstr. 40—42

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 16, S. 405—438 (1958)

Die beruflichen Arsenschäden im Weinbau und in den gewerblichen Betrieben

Von

F. Koelsch, Erlangen

(Eingegangen am 23. Dezember 1957)

Der Fernerstehende könnte sich wohl darüber wundern, daß in den folgenden Ausführungen nochmals das bereits historisch gewordene Problem der sog. *Arsenvergiftung der Winzer* aufgegriffen werden will. Die in zunehmendem Umfange einlaufenden Entschädigungsanträge älterer Winzer bzw. ihrer Hinterbliebenen, die uneinheitliche Beurteilung dieser Anträge seitens verschiedener Sachverständiger, endlich auch einige neuere literarische Veröffentlichungen zu diesem Thema lassen es mir aber doch zweckmäßig erscheinen, nochmals dieses Thema aufzugreifen, um so mehr, als bisher immer nur die Arsenschäden bei Winzern isoliert studiert worden waren, ohne dabei die Schäden bei anderen durch Arseneinwirkung gefährdeten Berufsgruppen entsprechend zu würdigen.

Bevor ich auf die Einzelheiten meiner Untersuchungen näher eingehe, erscheint es mir zweckmäßig, zunächst *die Toxikologie der gewerblichen Arsenvergiftung* ganz kurz zusammenzufassen. Dabei sind grundsätzlich die *akuten* (subakuten) und die *chronischen* (subchronischen) Vergiftungen streng zu trennen.

Bei der (akuten) Vergiftung handelt es sich um die Aufnahme krankmachender Arsenmengen innerhalb kurzer Zeit. Wir finden hier starkes Krankheitsgefühl, Trockenheit im Hals, Speichelfluß, erhebliche Magen-Darmstörungen, Abmagerung, neuritische Beschwerden, Hautveränderungen usw. Im Harn und Blut, in Haaren und Nägeln ist meist Arsen in erhöhten Mengen nachweisbar. Diese Beschwerden bilden sich aber nach Wegfall der Noxe innerhalb weniger Wochen wieder zurück. Das kurzfristig aufgenommene Arsen wird, wenn keine neue Zufuhr mehr erfolgt, bald wieder ausgeschieden, und zwar durch Harn, Galle, Kot, Speichel, Schweiß, Haare, Nägel. Die vermehrte Arsenausscheidung im Urin dauert nach Aufhören der Zufuhr noch 2—3 Wochen an. *Bei kurzfristiger Arsenaufnahme kommt es also nicht zur Anreicherung im Organismus bzw. zur chronischen Vergiftung.* Diese allgemeine praktische Erfahrung ist auch durch die Selbstversuche von Schwarz und Decker bestätigt. Eine ähnliche Beobachtung machte auch Stockmann bei medikamentöser Arsenverabreichung während 64 Tagen; 3 Wochen nach Absetzung des Medikaments waren die aufgetretenen Vergiftungs-

erscheinungen (Conjunctivitis, Melanose, Hyperkeratose) verschwunden. Die gleiche Erfahrung macht man auch bei den üblichen beruflichen Arsenvergiftungen.

Dem steht gegenüber *die chronische Arsenvergiftung*, verursacht durch die *regelmäßige und dauernde Aufnahme kleinster, an sich nicht krankmachender Arsenmengen über eine lange Zeit hin*, über viele Monate und Jahre. Unter diesen Voraussetzungen kommt es zur schleichenden Entwicklung des chronischen Vergiftungsbildes mit den bekannten Symptomengruppen: Magen-Darmstörungen — hartnäckige Schleimhautkatarrhe — eigenartige Hautveränderungen — Nervenstörungen — Schäden des Blutbildes — Durchblutungsstörungen — Leberschäden — unter Umständen bösartige Neubildungen. Die genannten Symptomengruppen sind nicht in jedem Falle ausgeprägt vorhanden, es gibt hier mehr variable „gemischte" Krankheitsbilder je nach Konstitution und Begleitumständen. Richtungsgebend sind aber immer die Dosis, das Tempo sowie die Zeitdauer der Aufnahme. Beachtlich ist hier die lange Latenzzeit bis zum Auftreten der schweren Krankheitserscheinungen, die in manchen Fällen 10—15 und mehr Jahre betragen kann; bis zum Tode (meist durch Leberschäden oder Krebs) können 20 und mehr Jahre verstreichen.

Im folgenden soll das von mir gesammelte Material erörtert werden. Es betrifft zunächst den Weinbau. Ich habe aber meine Untersuchung auch auf andere arsengefährdete Berufsgruppen ausgedehnt, hauptsächlich auf solche meiner früheren Dienststelle als Bayerischer Landesgewerbearzt — unter Berücksichtigung der internationalen Literatur. *Demgemäß habe ich mein Material in 2 Gruppen aufgeteilt:*

A. Arseneinwirkungen im Weinbau,

B. Arseneinwirkungen in anderen Berufsgruppen.

Dabei lag mir besonders daran, zu untersuchen, ob den Arsenvergiftungen der Winzer eine pathologisch-klinische sowie versicherungsmedizinische Sonderstellung eingeräumt werden muß gegenüber den Arsenvergiftungen bei den sonstigen Beschäftigungsgruppen mit beruflichem Arsenkontakt.

A. Schädlingsbekämpfung mit Arsenpräparaten im Weinbau

Die ersten Mitteilungen über die durch die Arsen-Schädlingsbekämpfungsmittel ausgelösten Vergiftungen waren aus dem Kaiserstuhlgebiet (Südbaden) mitgeteilt worden, wo die Arsenpräparate etwa seit 1921 angewendet worden waren. Die ersten Vergiftungsfälle waren dort in den Jahren 1924/25 beobachtet worden, der Höhepunkt lag im Jahre 1930.

Es erscheint mir nützlich, ganz kurz auf diese „Kaiserstuhl-Krankheit" (diese Bezeichnung war später aus wirtschaftspolitischen Gründen verboten worden!) näher einzugehen. Die wesentlichen Symptome waren: Ermüdbarkeit und Kraft-

losigkeit, Hautveränderungen (Melanosen, Hyperkeratosen, Dermatits), chronische Schleimhautkatarrhe, Parästhesien, Lebercirrhosen (bei 25% aller Erkrankten, bei 50% der über 40jährigen; die Hälfte der Todesfälle war durch Lebercirrhose verursacht); es fanden sich aber auch schwere und tödliche Vergiftungen ohne Cirrhose, insbesondere durch eine erhöhte Anfälligkeit für Infektionen (Tuberkulose, Sepsis). Ich hatte mich damals mit meinem badischen Kollegen Prof. Dr. Holtzmann wiederholt eingehend unterhalten. Dabei wurde schon damals die wesentliche Mitwirkung des arsenhaltigen Weines oder Haustrunkes betont! — Die erste Veröffentlichung erfolgte von Dörle und Ziegler im Jahre 1929. Bis 1934 waren aus dem Kaiserstuhlgebiet schon über 100 Erkrankungen mit 22 Todesfällen bekanntgeworden. In einer Sitzung der Medizinischen Gesellschaft Freiburg i. Br. vom 15. 5. 34 wurde der ganze Fragenkomplex eingehend erörtert. Später folgten zahlreiche weitere Publikationen. Aus der Fülle dieser literarischen Arbeiten möchte ich besonders die Untersuchungen von v. Pein herausgreifen, die sich auf 182 Krankengeschichten stützte. Er nannte als erste Symptome dieser chronischen Vergiftungen die hartnäckigen Schleimhautkatarrhe und Neuritiden, sodann die Melanosen und Hyperkeratosen, auch Hautwarzen; Leberschäden, meist Cirrhosen, zum Teil mit Ascites, hatten bei 73 Patienten vorgelegen. Neubildungen waren bisher nur selten zu beobachten.

Aus dem *Pfälzer Weinbaugebiet*, welches damals zu meinem Dienstbezirk gehört hatte, waren mir die ersten Fälle um 1924 gemeldet worden. Im Städtischen Krankenhaus Ludwigshafen hatten zwischen 1935 und 1940 etwa 50 Fälle gelegen. Ich nenne die Veröffentlichungen aus diesem Krankenhaus von Straube, Hadjioloff, Koetzing, Simon. Auf Durchblutungsstörungen und Blutveränderungen, auf Leberschäden und Neubildungen wurde hier besonders hingewiesen.

In einem anderen Weinbaugebiet meines damaligen Dienstbezirkes, nämlich im *Mainfränkischen* Weinbaugebiet, wurden arsenhaltige Mittel nur zu etwa 10% für kürzere Zeit verwendet; es sind mir daher von dort nur einige wenige leichte subakute Vergiftungen bekannt geworden.

Die Erfahrungen aus dem *Mosel-Weinbaugebiet*, wo die Arsenpräparate seit 1926 verwendet worden waren (besonders 1933—1936), wurden seit 1936 zahlreiche Erkrankungen beobachtet. Hierüber wurde zunächst hauptsächlich von Butzengeiger und von Frohn, später von Harren und Heinlein berichtet. Butzengeiger schätzte damals (1949) die Zahl der Vergiftungen auf etwa 1000. In letzter Zeit kamen dazu mehrere Veröffentlichungen des Pathologen Roth.

Im Jahre 1943 erschien dann noch eine zusammenfassende Broschüre von K. Reinhart auf Grund von 325 Akten verschiedener Versicherungsträger aus den genannten Weinbaugebieten. Über die chronischen Arsenvergiftungen den Weinbaugebieten der Ostmark berichteten Seyfried und Kesztele. Über die zahlreichen weiteren Veröffentlichungen zum vorliegenden Problem gibt das Literaturverzeichnis Auskunft.

Als durch die Verordnung vom 26. 2. 42 (RGBl. I. S. 116) die Verwendung von arsenhaltigen Schädlingsbekämpfungsmitteln im Weinbau ab 1. 7. 42 verboten worden war, schien das Problem der Arsen-

vergiftung der Winzer im wesentlichen abgeschlossen zu sein, wenn auch noch manche „alte" Fälle erwartet werden konnten, die nachträglich noch Entschädigungsansprüche geltend machten. Wider Erwarten erfuhr jedoch die Zahl dieser Anträge in den letzten Jahren eine beträchtliche Steigerung; so wurden aus dem Land Rheinland-Pfalz in den Jahren 1952—1954 54, in den Jahren 1955—1957 wieder 67 neue Entschädigungsanträge gestellt.

Was nun mein Material „Weinbau" betrifft, so gelang es mir noch, die Unterlagen *über 80 Fälle von chronischen Arsenvergiftungen* zusammenzutragen, die hauptsächlich im Pfälzer Weinbaugebiet vorgekommen waren. Einen Teil dieser Patienten hatte ich in meiner früheren Diensttätigkeit selbst besucht bzw. untersucht. Es handelte sich um 79 Männer und eine Frau. Die meisten Erkrankungen stammten aus den Jahren 1935—1945, wenige aus früheren oder späteren Jahren (8 aus der Spätzeit 1950—1956). Die erstens Krankheitserscheinungen waren von den Befallenen meist in den Altersgruppen 30—55 Jahre beachtet worden, von 5 Patienten erst nach dem 55. Lebensjahre. Der *Beschäftigung* nach konnte ich nachstehende Aufgliederung machen:

Arbeiter nur im Wingert	23
Arbeiter im Wingert und Keller (Winzer)	39
Arbeiter nur im Keller (Kellerküfer)	8
Kellermeister, Verwalter, Kommissionäre	10

Dazu kommt noch ein Fall von *akuter* Arsenvergiftung bei einem Wingertarbeiter.

Die *Krankheitsbilder* ergaben nachstehende Einzelsymptome: Typische Hautveränderungen im Sinne der Melanosen und Hyperkeratosen in allen 80 Fällen — chronische Katarrhe der Conjunctiva oder der oberen Luftwege in den meisten Fällen — Leberschäden bis zu schwerer Lebercirrhose (ohne Neubildungen) in 53 Fällen — Neuritis in 9 Fällen — Durchblutungsstörungen in 13, außerdem Herzinfarkt in 6 Fällen — Neubildungen in 15 Fällen.

Im einzelnen ist dazu noch zu sagen:

Haut. Die in allen Fällen vorhanden gewesenen typischen Melanosen und Hyperkeratosen, mit Hornperlen innerhalb und außerhalb der flächigen Schwielen, öfters ergänzt durch Nägelveränderungen, waren durchwegs sehr stark ausgeprägt. In mehreren Fällen fanden sich auch noch andere Hautveränderungen vor: auffällige Gesichtsrötung, Acne, toxische Dermatitis oder Ekzem; gelegentlich traten auch Allergodermien als Überempfindlichkeitszeichen auf (s. später). Als Beginn der deutlichen Hautveränderungen wurde meist etwa das 2.—3. Jahr der Arseneinwirkung angegeben, erfahrungsgemäß können aber schon im 1. Jahr typische Erscheinungen auftreten, die sich mit der zunehmenden Arsenaufnahme immer mehr verstärken. Ein im Weingebiet praktizierender

Arzt sagte mir, daß Melanosen und Keratosen in der dortigen Gegend bei den meisten Erwachsenen zu finden seien, auch ohne sonstige Vergiftungssymptome. Im übrigen sei bemerkt, daß durch die unverletzte Haut keine wirksame Arsenaufnahme erfolgt, wohl aber durch Hautverletzungen.

Schleimhäute. Zunächst sei erwähnt, daß bei den Hantierungen mit den Arsenchemikalien (s. später) natürlich vorübergehende Kontaktreizungen der oberflächlichen Schleimhäute auftreten können. Die typischen, ausgesprochen hartnäckigen Schleimhautkatarrhe bei der chronischen Arseneinverleibung sind aber resorptiv, teilweise auch exkretorisch verursacht. In meinem Material fanden sich alle Arten derartiger Schleimhautkatarrhe: Conjunctivitis, Rhinitis, Pharyngitis, Laryngitis, Bronchitis, meist multipel. Auch die (exkretorische) Gastritis war nicht selten vorhanden. Was im besonderen die Bronchitis (oft in Verbindung mit Emphysem) betrifft, so war allerdings die Beurteilung manchmal schwierig im Hinblick auf konkurrierende Ursachen, wie Alter und Abnützung, Erkältung (eventuell bei der Kellerarbeit), Grippefolgen u. dgl.; in einigen Fällen war der Tod durch eine Bronchopneumonie erfolgt. Diese Beobachtungen waren auch bei den Todesfällen durch Versagen von Herz bzw. Kreislauf zu würdigen.

Herz und Kreislauf. Im allgemeinen fanden sich bei unserem Material keine wesentlichen Störungen, wenn auch die 6 Todesfälle durch Herzinfarkt auffällig waren. In einigen Fällen war ein niederer Blutdruck festgestellt worden, in anderen bestanden Klagen über Druckgefühl oder Atembeklemmung — wobei natürlich auch die Einflüsse von Alter, Fettleibigkeit, Alkohol- und Nikotinmißbrauch zu beachten waren.

In der kasuistischen Literatur findet man die Angaben, daß bei chronischer Arsenvergiftung gelegentlich reversible Veränderungen des EKG vorkommen (Butzengeiger u. a.). Allerdings waren diese Beobachtungen insoferne nicht ganz eindeutig, als es sich meist um ältere Winzer gehandelt hatte. Von anderen Autoren wurden derartige toxische EKG-Störungen abgelehnt. Massmann und Opitz prüften diese Vorgänge im Tierversuch (Katzen) nach. Hierbei konnten sie zwar gewisse reversible Abweichungen im EKG feststellen, aber keine anatomischen Veränderungen im Herzmuskel finden. Nur in einem Falle waren subendokardiale Blutungen im Reizleitungssystem gefunden worden.

Sodann fanden sich bei den arsengeschädigten Winzern häufig schwere periphere Zirkulationsstörungen, teils spastischer Art, teils auf der Basis einer Endangitis obliterans, auch schon bei Personen unter 40 Jahren; bei älteren bestand wohl eine Kombination von Endangitis und Atheromatose. Solche schwere Durchblutungsstörungen lagen in unserem Material 13mal vor, sie führten zur Amputation von Zehen, 2mal zur Unterschenkelamputation, 2mal zur Absetzung beider Beine. Im übrigen bestanden Klagen über Kältegefühl, Gehbeschwerden bis zum intermittierenden Hinken, es fanden sich Akrocyanose, Temperatur-

differenzen, Verschwinden der Fußpulse, Geschwürchen an den Zehen u. ä. m. Schließlich sind auch in mehreren Fällen teilweise oder völlige Gefäßverschlüsse an inneren Organen beobachtet worden; 1 Fall von schwerer Pfortadersklerose mit Thrombose, aber ohne Lebercirrhose, wurde abgelehnt.

Die Erfahrung, daß bei der chronischen Arsenvergiftung Durchblutungsstörungen vorkommen, ist längst bekannt. Ich darf nur auf die Beobachtungen bei der Reichensteiner Krankheit (seit 1898) hinweisen. Auch alle neueren Beobachter weisen auf diese Zusammenhänge hin. So fand Butzengeiger unter seinen 180 Patienten 15mal periphere Zirkulationsstörungen und 6mal Extremitätengangrän; 27mal hatten noch andere Zirkulationsstörungen bestanden. Die von Hadjioloff mitgeteilten Fälle von schweren Zirkulationsstörungen, Thrombosierung, Gangrän usw. sind bereits in meiner Statistik enthalten. Das gleiche gilt für den von Koetzing veröffentlichten Fall von subchronischer Vergiftung nach 5tägigem Spritzen von Bleiarseniat im Frühjahr 1928 und folgenden Durchblutungsstörungen, welche im Herbst 1929 zur Amputation einer Zehe führte. — Schließlich sind auch Fälle von Akrodermatitis chronica atrophicans (im Sinne von Herxheimer) vorgekommen, wohl unter Mitbeteiligung konstitutioneller Faktoren. Nach diesen Erfahrungen kann man die nachstehende gutachtliche Äußerung eines Pathologen nicht recht begreifen, welcher schrieb: „Das Krankheitsbild der Endangitis obliterans ist ursächlich auch heute noch (1938) ungeklärt. In Betracht kommen weitgehend konstitutionelle Faktoren, Rassedisposition, beschuldigt werden auch Alkoholismus, Nicotin, Ergotin, Kälte- und Erfrierungseinflüsse, Bakteriengifte (Typhus), endlich auch innersekretorische Störungen; möglicherweise handelt es sich um eine erworbene Überempfindlichkeit, ähnlich wie bei der Periarteriitis nodosa. Es fehlt aber jegliche Erfahrung darüber, daß eine chronische Arsenvergiftung zu einer Endangitis obliterans führen kann. Immerhin kann man annehmen, daß die chronische Arsenvergiftung hier einen verschlimmernden Einfluß gehabt hat."

Ausgesprochene *Blutschäden* waren bei meinem Material nicht vorgekommen; die Blutbefunde waren, soweit angegeben, fast immer als normal bezeichnet worden; in einigen wenigen Fällen war Anämie oder beschleunigte Senkung genannt worden. Bezüglich der klinischen Beobachtung sei auf die zugehörigen Veröffentlichungen von Hadjioloff hingewiesen.

Dieser hatte aus 35 Fällen nachstehende Befunde zusammengestellt: Erhöhte Hb-Werte bei 20% — erhöhte Erythrocytenzahl bei 17% — Leukopenie bei 42,8%, meist mit relativer Lymphocytose — Blutsenkung zu 65,8% normal, zu 43,2% beschleunigt (9—25 mm p. St.), wohl als Folge von toxischem Eiweißzerfall. In einem Falle bestand eine Polyglobulie mit 105% Hb und 6 Mill. Erythrocyten, mit Blutsenkung 4 mm p. St. Diese Veränderungen pflegten sich nach Wegfall der Arsenzufuhr meist in einigen Monaten zurückzubilden. In frischen subakuten Vergiftungsfällen konnte Arsen im Blut nachgewiesen werden.

Verdauungsorgane. *Magen-Darmstörungen* kommen erfahrungsgemäß bei ein- und mehrmaligen Arseneinwirkungen häufig vor: Appetitstörungen, Übelkeit, Brechneigung und Erbrechen, Durchfälle. Sie haben keine wesentliche praktische Bedeutung und sind von alimentären Schädigungen, Alkoholmißbrauch u. ä. oft kaum auseinanderzuhalten.

Solche Magen-Darmstörungen waren bei den Wingertarbeitern besonders in der Spritzzeit öfters festzustellen. Sekundäre Magenstörungen waren bei Leberschäden mit Stauungskatarrhen zu beobachten.

Um so aufdringlicher sind bei der Gruppe „Weinbau" die Schäden der *Leber*. Es ist daher notwendig, sich mit diesem Problem näher zu befassen. In unserem Material hatten bei 53 Patienten (= über 60%) Leberschäden verschiedener Art vorgelegen. Die Beteiligung der einzelnen Beschäftigungsgruppen ergibt sich aus der nachstehenden Aufstellung:

Wingert-Arbeiter	12	(also bei rund 52%)
Winzer (Wingert und Keller)	26	(66%)
Kellerküfer	8	(100%)
Kellermeister, Verwalter . .	7	(70%).

Demnach waren alle Beschäftigungsgruppen mit hohen Prozentsätzen beteiligt. Die ärztlichen bzw. klinischen Diagnosen hatten gelautet: Leberschwellung, Subikterus 17mal — Lebercirrhose 18mal — schwere Cirrhose mit Ascites und sonstigen Stauungserscheinungen 18mal. Als Stauungssymptome waren außer dem Ascites noch angegeben 6 Fälle von ausgeprägten Oesophagusblutungen (davon einmal bis zu schwerer Anämie mit 40% Hb, einmal bis zur tödlichen Verblutung) — 1 Fall mit Magenblutungen — mehrmals Hämorrhoidalblutungen. Dazu kamen noch 2 Fälle von Neubildungen, je ein Carcinom und Sarkom. Demnach war ein *einheitliches* klinisches und pathologisches Bild dieser Leberschäden nicht zu erkennen.

Auch von fast allen Autoren, die sich mit diesen Arsenvergiftungen befaßt hatten (z. B. v. Pein, Bohnenkamp, Hadjioloff, Liebegott, Butzengeiger, Roth u. a.) waren ähnlich zahlreiche und verschiedenartige Leberschäden mitgeteilt worden. Harren und Heinlein, die innerhalb von 5 Jahren über 300 Moselwinzer untersucht hatten, fanden bei etwa 70% Leberschäden verschiedener Art. Reinhart fand bei seinem Sammelmaterial 195mal Angaben über Leberschäden, davon 64mal Funktionsstörungen — 77mal außerdem Vergrößerung der Leber — 56mal Cirrhosen; er berichtete über 16 Todesfälle; bei 12 Obduktionen fanden sich Cirrhosen vom Typ Laennec, bei den übrigen hypertrophische Cirrhosen bzw. 1 Pigmentcirrhose.

Dazu wurde von verschiedenen Autoren vermerkt, daß die beim „Weinbau" vorkommenden Cirrhosen nicht mit dem bekannten Typ „Laennec" identisch seien, vielmehr einen Sondertyp darstellen, der eine spezifische Arsenwirkung bedeute. Diese Vermutungen haben eine umfangreiche Literatur ausgelöst, deren Ergebnisse an dieser Stelle nicht übergangen werden können.

Zunächst möchte ich die Angaben von E. Petri zitieren, daß Arsen an sich keine Leberschädigung erzeugt. Diese Angabe stimmt jedoch nicht ganz; sie müßte

heißen: „nur selten", statt „keine". Bei Erben heißt es: „Die Leber kann bei der Arsenvergiftung vergrößert und verfettet sein, es können Ikterus und Glykosurie auftreten." Schon vor vielen Jahren wurden zahlreiche Leberschäden festgestellt nach medikamentöser Arsenanwendung, z. B. Sol. Fowleri oder Salvarsan. Im Tierversuch wurden mit den verschiedensten Arsenpräparaten Leberschäden erzeugt. Hierüber wird später noch zu sprechen sein.

Harren und Heinlein hatten zunächst auf gewisse *klinisch-funktionelle Unterschiede* zwischen beiden Typen hingewiesen. Demnach sollen beim Laennec-Typ die Takata-Ara-Teste viel häufiger positiv sein als beim Arsentyp, es sollen auch Unterschiede bezüglich des Galaktosetests, bezüglich der Bilirubinämie bzw. Urobilinogenausscheidung bestehen. Die Arsen-Leber ist oft rückbildungsfähig; der begleitende Ascites schwindet („die Punktionen werden immer seltener nötig, wenn die Arsenzufuhr eingestellt wird"). Es kommen aber auch Übergänge zum Laennec-Typ vor; bei diesen treten dann Remissionen kaum mehr ein. Der Laennec-Typ findet sich meist in den 50.—70. Lebensjahren, der Arsentyp dagegen schon in früheren (30.—60.) Jahren.

Auch die *pathologischen Befunde* weisen auf gewisse Unterschiede hin, die allerdings von der Massigkeit und Dauer der Arseneinwirkung abhängig sein dürften. Während bei der schweren akuten Arsenvergiftung eine akute gelbe Leberatrophie auftritt, entsteht bei der jahrelang fortgesetzten Einwirkung kleiner Mengen zunächst meist eine Fettleber mit folgender Hypertrophie, mit Desquamation und Nekrosen der Leberzellen, aber auch mit reparativen Vorgängen. Bei den Winzern wurden als Sonderbefunde der Leber angegeben fleckförmige Parenchymnekrosen mit bindegewebigen Reaktionen, die eher dem Bilde einer gelben Leberatrophie entsprechen. Roth verglich die hier auftretenden Gewebsveränderungen mit denen einer abgeheilten oder abheilenden akuten Leberatrophie; er sprach von einer postnekrotischen Cirrhose, von diffuser Hyperplasie, von Geschwulstbildungen, ausgehend vom reticulo-endothelialen System der Leber (Hämangio-endotheliomatose). Andere Autoren nannten Glykogenschwund, Verfettung, Leberzellnekrosen, Reparationsstadien (Mitosenbildung), Gallengangwucherungen, evtl. periportale Bindegewebswucherungen. — In einem Sektionsbericht fand ich die Angabe: Atrophische Lebercirrhose mit sehr deutlichem Leberumbau, mit Bildung von Pseudoläppchen und Bildung zahlreicher adenomähnlicher regeneratorischer Knoten. Beachtlicherweise wurden mehrfach eine Mitbeteiligung des Reticuloendothels und des lymphatischen Apparats angegeben, verbunden mit Milzschwellung (im obigen Obduktionsfall betrug das Milzgewicht 290 g, es bestand auch eine chronische herdförmige Perisplenitis). — Andere Autoren sprachen von einer indurierten Stauungsleber mit Parenchymschäden besonderer Art — oder von degenerativen Leberveränderungen ohne entzündlichen Umbau des Lebergewebes, aber auch von Gewebsveränderungen im Sinne der echten Laennecschen Cirrhose, d. h. fortschreitende Atrophie des Leberparenchyms mit Wucherung des interstitiellen Bindegewebes und Tendenz zur Schrumpfung. Beispielsweise entnahm ich einem Sektionsbericht: Makro- und mikroskopisch ausgeprägte Schrumpfleber (Gewicht 1130 g). Der mikroskopische Befund war dabei charakterisiert durch das Vorhandensein umfangreicher bindegewebiger Narbenfelder, in denen nur mehr dissoziierte Leberzellreste oder Gallengänge feststellbar waren. Die noch erhaltenen Leberabschnitte zeichneten sich durch eine ausgesprochene Hypertrophie bzw. Hyperplasie des Leberparenchyms aus. Diese Veränderungen weisen darauf hin, daß ein länger zurückliegender schwerer Parenchymschaden der Leber bestanden haben muß, der durch bindegewebige Vernarbung ausgeglichen bzw. „abgeheilt" ist. Auf dem Boden dieser Vorgänge hat sich eine chronische proliferierende interstitielle Leberentzündung im Sinne einer Lebercirrhose entwickelt. In der Leber

wurde auch einige Male eine Arsenspeicherung gefunden (Normalwert etwa 0,011 mg As_2O_3 in 100 g Organsubstanz. — Ein derartiger Umbau in eine echte Laennecsche Cirrhose wurde von HARREN-HEINLEIN für 13,6% der Fälle angegeben.

Wir haben es also in der *Gruppe „Weinbau"* zweifellos mit einer außerordentlich erhöhten Anfälligkeit an Leberschäden zu tun, deren Wesen nicht einheitlich ist, wobei allerdings das Bild der echten Laennecschen Cirrhose zunächst in den Hintergrund rückt, aber doch im Hinblick auf die Übergänge von der hypertrophischen auf die cirrhotische Form Bedeutung gewinnt. Einem derartigen „buntes" Bild begegnen wir übrigens bei der Durchsicht der toxikologischen Literatur recht häufig. Über die besonderen Ursachen dieser verschiedenen Leberschäden der Winzer usw. wird später noch eingehend zu sprechen sein.

Nerven. Klagen über verschiedene Nervenstörungen waren häufig vorgebracht worden: Erhöhte Ermüdbarkeit, Empfindungsstörungen, Nervenschmerzen und dergleichen mehr. In einem Falle bestand eine schwere Neuralgie des Armplexus, bei 2 Patienten war der Sehnerv in Mitleidenschaft gezogen: in einem Falle bestanden nur nervöse Sehstörungen, im anderen jedoch eine beiderseitige toxische Neuritis der Sehnerven mit folgender völliger Erblindung. In einem dieser Fälle hatte auch eine Blutung bzw. flottierende Trübung im Glaskörper vorgelegen.

REINHART führt in seiner Zusammenstellung (325 Fälle) auf: Neuritis 52mal, Polyneuritis, zum Teil symmetrisch, 30mal, Lähmungen (Interossei, Peronaeus) 3mal; ferner eine Schädigung des N. olfactorius, 1mal Netzhautablösung, 11mal Nystagmus, 2mal Lidptosis. (Die von REINHART zitierten beiden Sehnervschäden sind bereits von mir angegeben.) Auch BOHNENKAMP wies auf das häufige Vorkommen von Neuritis bzw. Polyneuritis hin. — Die Beurteilung bzw. die Abgrenzung der toxischen Arsenkomponente von den sonstigen Schädigungsmöglichkeiten, insbesondere Alkohol, erwies sich öfters als sehr schwierig.

Nieren, Harnwege. Spezifische Schäden sind weder von mir, noch von anderen Untersuchern beobachtet worden. Im Urin fanden sich gelegentlich Eiweiß oder Zucker oder Gallenfarbstoffe.

Neubildungen. Eine der schwersten Komplikationen der chronischen Arsenvergiftung ist der *Arsenkrebs*. Unter meinen 80 Arsenfällen konnte ich die nachstehenden Neubildungen finden: Befallen waren die Haut (zum Teil multipel) und die verschiedenen Organe, zum Teil multilokulär. Ich konnte feststellen: Hautwarzen, multipel 1 Fall — Hautkrebs (Glieder, Rücken, Anus) 4 Fälle — Bronchialkrebs 7 Fälle, davon 1 doppelseitig, 3 isoliert, 4 kombiniert mit Hautkrebs — Lebertumoren 2 Fälle (je 1 Carcinom und Sarkom), ferner ein Unterlippentumor, Krebs fraglich. In einem Falle von Arsenvergiftung hatte eine schwere Periproctitis bestanden, die den Tod zweifellos beschleunigt hatte. Da in der Umgebung des Afters auch verhornte Hautpartien vorhanden waren, wurde die Periproctitis als präcanceröser Zustand und demgemäß als Arsenschaden anerkannt.

Beachtlich waren auch in unseren Fällen die langen Latenzzeiten von rund 15—25 Jahren. Nachdem noch bis 1942/43 arsenhaltige Getränke konsumiert worden sind, können in den nächsten Jahren immer noch derartige Krebsfälle erwartet werden. Offenbar setzt die Entwicklung des Arsenkrebses eine kräftige Arsenimprägnierung des Gewebes voraus, die erst durch die regelmäßige Aufnahme kleinster Dosen durch lange Jahre hindurch hervorgerufen wird. Man dürfte hier weniger von einem chronischen Reizzustand, als vielmehr von Störungen der intracellulären Oxydationsvorgänge im Sinne von Warburg sprechen.

Daß das Arsen cancerogen wirkt, ist allbekannt und schon im Jahre 1815 beschrieben worden. Zahlreiche Beobachtungen wurden nach therapeutischer Arsenanwendung [insbesondere von Sol. Fowleri mit 1%iger arseniger Säure (As_4O_6) bei Psoriasis] gemacht; aber auch nach beruflicher Arseneinwirkung sind Arsenkrebse aufgetreten, meist nach vieljähriger Latenzzeit. An dieser Stelle interessieren nur die Erkrankungen an Krebs (oder Sarkom) *im Weinbau*.

Natürlich haben auch andere Autoren über ähnliche Beobachtungen berichtet. Liebegott bemerkte hierzu: „Multiple Hautcarcinome, auch primäres Lebercarcinom kommen bei chronischer Arseneinwirkung vor, sie sind mit den Direktschäden der Haut bzw. der Leber gekoppelt. Es bestehen zwischen der Arsenvergiftung und der Entwicklung einer bösartigen Geschwulst enge ursächliche Beziehungen." Er fand unter seinen Patienten (1937—1943) 4 Fälle von multiplem Hautcarcinom — 2mal Bronchialcarcinom — 1mal Oesophaguscarcinom. Bei 2 dieser letzten Organkrebse bestand gleichzeitig ein Hautcarcinom. Unter 15 Fällen von Arsen-Lebercirrhose fand sich 2mal (20%) ein primäres Lebercarcinom, 1mal ein primäres Lebersarkom. Allerdings ergab eine Kontrolle von 40 Lebercirrhosen *ohne* Arsenbeteiligung 7mal ein primäres Lebercarcinom (18%). In der Folgezeit hatten sich diese Zahlen noch etwas erhöht.

Neuerdings veröffentlichte Roth auf Grund von 38 Obduktionen von Moselwinzern nachstehende Befunde: Bösartige Neubildungen 26, davon 6mal multiple Tumoren; 5mal lagen solitäre oder multiple Hautcarcinome vor, 3mal Lebertumoren, 10mal Bronchialcarcinome.

Schließlich sei noch der Fall von Heller aufgezeigt, er betraf einen Straßenwärter, der nur im Jahre 1931 an 4 Tagen Bleiarsenat gespritzt hatte, der aber 10 Jahre lang täglich 3—4 Liter arsenhaltigen Haustrunk zu sich genommen hatte. Er bekam 1942 außer einem Leberschaden ein Hautcarcinom am Daumenballen.

Auffälligerweise ist in der Sammelveröffentlichung von Reinhart (325 Fälle) über Organkrebse eine Zusammenfassung nicht zu finden.

Nachstehend sollen noch einige im Gefolge der chronischen Arsenvergiftung *von anderen Autoren* gemachte seltene Beobachtungen kurz genannt werden.

Gelegentlich fanden sich *allergische Reaktionen*. So wies Griesbach auf derartige Beobachtungen über individuelle verschiedene Reaktionen nach täglicher Aufnahme allerkleinster Arsenmengen (0,005 g) hin. — Taeger fand in einem Falle eine zeitweilige hohe Eosinophilie in Verbindung mit Störungen der Wasserausscheidung (Ödeme im Gesicht und am Hals), die weder kardial noch renal zu erklären waren; vermutlich hatte es sich um ein angioneurotisches Ödem infolge Permeabilitätsveränderungen der Gefäßwandungen gehandelt. — In der amerikanischen Literatur (Groch und Heck) war eine chronische Arsenvergiftung mit Leukopenie und Agranulocytose (bis 450 Leuko) und Eosinophilie (bis 21%)

mitgeteilt worden, in Verbindung mit Hyperkeratosen und Polyneuritis. — Auch allergische Hauterkrankungen erythematös-vesiculärer Form sind relativ häufig beobachtet worden (Ghiringhelli und Bartalini). — Reinhart erwähnte einen Fall von echter asthmoider Bronchitis mit 12% Eosinophilie und Charcot-Leydenschen Sputumkristallen, mit Ödemen an Armen und Beinen.

Taeger berichtete auch über einen Fall von zeitweisen hydropischen Anschwellungen von Gesicht und Hals, vermutlich im Zusammenhang mit einem Leberschaden, wie er auch schon von Vidal als hydropigenes Syndrom hepatischen Ursprungs beschrieben worden war. Beim Falle von Taeger hatte es sich um einen arsenvergifteten Weinhändler — bei Vidal um den Nachbarn eines Arsen-Hüttenwerks gehandelt. — Eine andere seltene Komplikation berichtete Opitz. Sie ereignete sich allerdings nicht durch berufliche Arseneinwirkung, sondern nach 57tägigem Einnehmen von Sol. Fowleri, insgesamt 0,6 g As (= 0,8 g As_2O_3) wegen einer Lymphogranulomatose, welche dadurch gebessert wurde. Es entstanden die üblichen Symptome der subchronischen Arsenaufnahme, verbunden mit toxischer Herzschädigung. Die auffälligste Begleiterscheinung war aber ein ausgebildetes Sudeck-Syndrom an beiden Händen, mit multiplen Knochenaufhellungen in den beiden Fußskeleten.

Schließlich sei noch auf einige Fälle von *Aktivierung einer bisher inaktiven Tuberkulose* hingewiesen; die Anfälligkeit gegen Infektionen erschienen erhöht. Wunden zeigten oft eine schlechte Heiltendenz.

B. Andere arsengefährdete Berufsgruppen

Ich habe mich weiterhin bemüht, auch Material über die Arsengefährdung anderer Berufsgruppen beizubringen. Mein amtliches Material ist leider fast restlos zu Verlust gekommen; immerhin konnte ich mir noch einige brauchbare Unterlagen verschaffen. Während meiner Dienstzeit waren mir mehrere Hundert Arsenvergiftungen hauptsächlich aus der chemischen Industrie, vereinzelt auch aus Glashütten gemeldet worden; nach den amtlichen Jahresberichten 1909 mit 1932 waren es rund 200 Fälle, in den folgenden Jahren waren immer wieder neue Fälle hinzugekommen. Im folgenden ist eigenes Beobachtungsmaterial mit Literaturangaben verarbeitet.

Über die Arsenschäden bei den *Erzbergbau- und Hüttenarbeitern* fehlen mir persönliche Erfahrungen. Hierüber liegen aus der historischen Literatur zahlreiche Angaben vor. Neuere Untersuchungsergebnisse wurden von Saupe mitgeteilt.

Sie stammen aus der Freiberger Arsenhütte, in welcher jährlich etwa 15000 Doppelzentner Arsenikalien gewonnen werden. Aus den arsenhaltigen Erzen wird bei 220° As_2O_3 abgetrieben und in Kondensatoren als Flugstaub, zum Teil elektrostatisch, niedergeschlagen. Die Staubkammern werden von Hand mit Schaufeln entleert. Die Fertigprodukte werden in Fässer abgepackt. Beschäftigt sind hier 50 Arbeiter. In anderen Abteilungen werden hergestellt „Rotglas", d. h. schwefelhaltiger roter Arsenik für Enthaarung in Gerbereien, als Zusatz für Schrotblei, zur Legierung von Kupfer usw. — „Weiß- und Gelbglas" für die Glasindustrie als Oxydations- und Entfärbungsmittel — endlich metalisches Arsen (Fliegenstein) für Legierungen. Es besteht dort reichlich Gelegenheit, in der täglichen 6—8stündigen Arbeitszeit arsenhaltige Dämpfe und Stäube einzuatmen.

Die Untersuchungsergebnisse erstreckten sich auf 40 Arbeiter, davon 17 mit 1—10 Arbeitsjahren und 23 mit 10—50 Arbeitsjahren. Klagen wurden vorgebracht über starkes Schwitzen, rheumatoide Beschwerden, Husten und Kurzatmigkeit, Magen-Darmstörungen,Hautreizungen usw. Die Befunde waren: bei 80% Ulcera bzw. Perforation der knorpeligen Nasenscheidewand, papulopustuläre Hautreizungen, Hyperkeratosen, 2mal Melanosen, chronische Schleimhautkatarrhe; Lungen, Herz, Blut zeigten keinerlei spezifische Veränderungen; in 4 Fällen bestand eine geringe epigastrische Druckempfindlichkeit, aber ohne Leberschaden. — Schmorl hatte in diesem Betrieb früher 2 Fälle von Lungenkrebs obduziert, seither sind Neubildungen nicht mehr beobachtet worden.

Die Einwirkungen von *metallischem Arsen* hatte ich selbst seinerzeit in der Munitionsindustrie (Herstellung von Rauchentwicklern) beobachtet. Klagen und Befunde waren etwa wie die oben angegebenen, ernstere Schäden waren nicht aufgetreten.

Über die Arsengefährdung in der *chemischen Großindustrie* liegen beachtlicherweise nur ganz wenig Beobachtungen vor. Im Laufe von 25 Jahren (1900—1925) waren nur 7 leichte akute Vergiftungen festgestellt worden, typische chronische Vergiftungen waren überhaupt nicht beobachtet worden.

In meinem früheren Dienstbezirk Bayern konnte ich auch 40 Jahre lang mehrere Fabriken überwachen, welche im großen Umfange *Schweinfurter Grün* und verwandte Arsenprodukte herstellten.

Das „Schweinfurter Grün" (=arsenig-essigsaures Kupfer) war im Jahre 1712 von Russ und Sattler in Schweinfurt entdeckt worden. Die chemische Ausdeutung gab J. v. Liebig 1822. Bei den Handelsprodukten Pariser-, Wiener-, Neuwieder-Grün, Patent-, Original-, Emperor-Grün, auch Meadow-, Parrot-, English-Grün handelt es sich teilweise um Mischungen mit Bleichromat, Ton, Schwerspat usw. Das „Scheeles Grün" (Hydrokupferarsenid, auch Mineral- oder Schwedisch-Grün genannt) wurde in USA von dem Schweden Scheele 1742 entdeckt. — Das echte Schweinfurter Grün enthält zwischen 54 und 58% As (als As_2O_3 bestimmt), während die Verschnittprodukte nur etwa 20% enthalten. Die Giftigkeit entspricht dem Arsengehalt.

Leider kann ich über die Einzelheiten nur mehr aus der Erinnerung sprechen. Da sowohl meine eigenen Aufzeichnungen, als auch die Krankenlisten usw. der Krankenkassen und des Gesundheitsamtes in Schweinfurt vernichtet worden sind, hatte ich mich selbst dort in letzter Zeit nochmals eingehend über diese Verhältnisse erkundigt. Ich hatte dort die bestimmten Auskünfte erhalten, daß von schweren Arsenvergiftungen, insbesondere von Leberschäden oder von Arsenkrebs nichts bekannt sei. Ich weiß, daß bei diesen arsengefährdeten Arbeitern wohl gelegentlich subakute Vergiftungen vorgekommen waren, meist in Form von Magen-Darmstörungen, ferner Hautveränderungen, wie toxische Dermatitiden bzw. Ekzeme, auch Ulcerationen und Perforationen des Nasenseptums,

trophische Störungen der Nägel und Haare, ferner Fälle von Melanosen und Hyperkeratosen mäßigen Grades, auch einige leichte Lähmungserscheinungen usw. Es ist mir aber nicht erinnerlich, daß bei diesen arsengefährdeten Arbeitergruppen ein Fall von Lebercirrhose oder Lebertumor oder einer anderen bösartigen Neubildung vorgekommen wäre — *obwohl hier die jahrelange tägliche Arsengefährdung durch Staub viel größer gewesen war als bei den Winzern.* Diese letztere Tatsache wurde mir nochmals bei meinen letzten Erkundigungen bei maßgebenden Stellen versichert.

Aus einem weiteren *chemischen Betrieb*, in welchem speziell Spritzmittel für den Weinbau (im Jahre mehrere 100000 kg) hergestellt wurden, war mir nur ein Fall bekannt geworden, nämlich eine weibliche Person mit den üblichen Erscheinungen einer subchronischen Arsenvergiftung, aber ohne Leberschaden oder Neubildung. Der Betriebsarzt hatte in langjähriger Betreuung nie eine Arsenvergiftung gesehen.

Hier wäre auch ein von Rössing erwähnter Fall einzureihen, der einen mit der Herstellung von Bleiarsenat beschäftigten Fabrikarbeiter betraf. Er war unter charakteristischen Arsensymptomen mit einer Lebercirrhose erkrankt — wohl als Folge einer Kombinationswirkung mit Blei.

Aus ausländischen Betrieben fand ich nachstehende Mitteilungen: Aus der *amerikanischen Literatur* liegt eine amtliche Veröffentlichung über 6 einschlägige Betriebe vor, in denen 46 Arbeiter untersucht worden waren. Es wurden aber nur äußerliche Befunde festgestellt: Conjunctivitis, Dermatitis, kleine Ucerationen im Gesicht oder an den Händen, endlich einige Fälle von leichter Anämie — aber keine Leberschäden oder Neubildungen. Der durchschnittliche Arsengehalt des Fertigprodukts war 55%, berechnet als As_2O_3.

Ebenfalls aus einem *amerikanischen* Betrieb berichteten Pinto und Gill. Sie hatten dort die üblichen Vergiftungserscheinungen beobachtet; bei der Urinuntersuchung wurden Werte bis 0,82 mg As (gegen normal 0,13 mg) im Liter Urin gefunden. Schwere Gesundheitsschäden wurden jedoch vermißt. „Es geht anscheinend viel mehr Arsen durch den menschlichen Körper, ohne Krankheitserscheinungen auszulösen — als man gewöhnlich glaubt."

Pickart hatte über 2 Fabrikvergiftungen berichtet. Der erste Fall betraf einen Mann, welcher mit dem Spritzmittel „Meritol" hantiert hatte. Schon wenige Wochen nach der Arbeitsaufnahme setzten verschiedene Beschwerden ein, die nach $^1/_4$ Jahr zur Krankmeldung führten. Die Symptome waren Magen-Darmstörungen, vermehrte Leberkonsistenz, Schleimhautentzündungen, typische Hautveränderungen (Melanose), Reflex- und Sensibilitätsstörungen, Peronaeuslähmung, Impotenz. Langsame Abheilung mit längerer Erwerbsminderung. — Im zweiten Falle handelte es sich um einen Mann, der 30 Jahre lang mit Schweinfurter Grün gearbeitet hatte. Er zeigte die üblichen Symptome einer leichten chronischen Arsenvergiftung, aber ohne Lebersymptome.

In einem *französischen Betrieb*, in welchem Schweinfurter Grün und andere Arsenverbindungen hergestellt wurden, wurden 8 klassische Fälle von Polyneuritis, Akroparästhesien und Akrodynie festgestellt, in Verbindung mit Melanose, Hyperkeratose der Fußsohlen, kleinen Arsengeschwürchen. Beachtlicherweise sind aber trotz zum Teil mehrjähriger Exposition sonstige Symptome, insbesondere seitens der Leber oder Krebs *nicht* festgestellt worden.

Kratzer hatte seinerzeit über eine Patientin berichtet, welche 14 Jahre lang mit arsenhaltigem Insektenpulver hantiert hatte; sie bekam „gangränöse Veränderungen" an den Fingern und Zehen.

Einige Vergiftungsfälle wurden mir mitgeteilt aus einem *chemischen Laboratorium*, in welchem eine arsenhaltige Ätzpaste hergestellt wurde. Es hatte sich um die bereits oben geschilderten leichten Symptome der subchronischen Arseneinwirkung gehandelt.

Anschließend sei über die Erkrankungen von 10 Chemiearbeitern aus einem *Kalkarsen-Herstellungsbetrieb* berichtet. Es waren in den letzten Jahren Krankmeldungen erfolgt wegen toxischer Dermatitis und Conjunctivitis, in 2 Fällen hatten Melanose und Hyperkeratose bestanden; ferner waren Magen-Darmstörungen, chronische Bronchitis, in einem Falle auch Parästhesien angegeben worden. Bei 3 Patienten wurde Arsen in höherem Grade im Urin gefunden. Beobachtungen über Neubildungen oder Leberschäden liegen aus diesem Betrieb nicht vor.

Was die *Verwendung von Kalkarsen* betrifft, so erwähne ich zunächst einige Fälle von der Schädlingsbekämpfung in Obstgärten bzw. auf Kartoffelfeldern — bei denen also ein gleichzeitiger Weingenuß nicht stattgefunden hatte. Ich fand z. B. in meinem Restmaterial noch 10 Fälle von Arsenschädigung durch Verwendung von Kalkarsen bei der *Kartoffelkäferbekämpfung*. Die Spritzbrühe enthielt etwa 15 kg Kalkarsen auf 1000 Liter Wasser mit etwa 25% As. Es handelte sich um 8 Spritzwarte bzw. Landwirte und um 2 Lagerhausarbeiter. Die Beschwerden waren recht verschieden, je nach Arbeitsdauer und individueller Reaktion. Allerdings handelte es sich in allen Fällen nur um kurzfristige Gefährdung mit subakuten Krankheitsbildern: Mattigkeit, Übelkeit, toxische Dermatitis, Entzündung der oberflächlichen Schleimhäute, Angiospasmen, Parästhesien.

Als Beispiele möchte ich kurz 3 dieser Fälle beschreiben: Ein Fall betraf einen etwa 22 Jahre alten Mann, der etwa 14 Tage lang täglich die Spritzbrühe (mit 15 kg Kalkarsen) angesetzt und gerührt hatte, wobei eine erhebliche Verstäubung bestanden haben soll. Zunächst waren Übelkeit, Magen-Darmstörungen mit Durchfall, Mattigkeit aufgetreten, dann entwickelten sich Lähmungserscheinungen an allen 4 Extremitäten, beginnend an der Peripherie, ohne Empfindungsstörungen. Im Harn fanden sich 60 γ-% Arsen (etwa 6fach mehr als normal). Die Lähmungen bildeten sich nach einigen Wochen wieder zurück. — Ein anderer vor mir begutachteter Fall betraf eine akute toxische Dermatitis; es handelte sich um ein ausgedehntes Ekzem an Gesicht und Händen, mit Beteiligung der Augen (mit Blepharitis, Conjunctivitis, Keratitis), welches zu einer späteren Hautüberempfindlichkeit führte. — In einem anderen Falle hatte es sich um eine akute Arsenvergiftung gehandelt, mit Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Leibschmerzen. Inwieweit die bereits $^1/_2$ Jahr vorher festgestellte geschlossene Lungentuberkulose durch die Vergiftung beeinflußt bzw. 5 Monate später aktiviert wurde, war schwer zu entscheiden. Ich habe mich aber schließlich doch dahin entschieden, daß der Tod des Mannes durch die vorhergegangene erhebliche akute Vergiftung wahrscheinlich doch um mindestens 1 Jahr verfrüht worden ist, da ja das Arsen ein ausgesprochenes Zellgift ist und vermutlich die Immunitätslage geschädigt haben dürfte.

Eine akute schwere Vergiftung bei der Kartoffelkäferbekämpfung mittels Kalkarsen, mit Neuritis und Streckerlähmung am rechten Arm, hatte Symanski mitgeteilt. Koch berichtete über heftige Magen-Darmblutungen bei 3 Landwirten, welche eine 25%ige Kalkarsenbrühe gespritzt hatten. — Ähnliche Beobachtungen ligen auch aus der französischen Literatur vor (Arch. Mal. prof. **1946**, 28 bis 33.)

Leinbrock und Peters berichteten über eine weitere schwere Vergiftung durch Kalkarsen bei der Kartoffelkäferbekämpfung: Beginn mit einer hartnäckigen Dermatitis am Bein, nach 4 Monaten Entwicklung einer Erythro-Melanodermia exfoliativa mit Spätsymptomen seitens des Zentralnervensystems und Leberschaden. Tod nach einjährigem Krankenlager.

Was die Verwendung der Arsenpräparate bei der *Bekämpfung der Waldschädlinge* betrifft, so hatte ich selbst von Personen, die bei der Bekämpfung von Waldschädlingen eingesetzt waren, keine Vergiftungen gemeldet bekommen.

Baader hatte seinerzeit über die Arsenvergiftung eines Flugzeugführers berichtet, der täglich etwa 3000—4000 kg, an manchen Tagen bis 10000 kg Kalkarsen verstreut hatte; er war dabei (trotz Gesichtsmaske) einer sehr erheblichen Staubeinwirkung ausgesetzt gewesen. Er erkrankte an einer subakuten Arsenvergiftung mit Husten, Heiserkeit, Trockenheitsgefühl, Schluckbeschwerden, Speichelfluß, Durchfällen, Wadenschmerzen, und war $^1/_2$ Jahr lang dienstunfähig. — Auch andere Flugzeugführer hatten ähnliche Krankheitszustände bekommen. Leberschäden sind aber nicht beobachtet worden.

Die Verwendung von *arsenhaltigen Insecticiden bei Tieren* ist in Deutschland nicht üblich. *In England und im Ausland* werden bekanntlich Arsenikpräparate besonders in der Schafhaltung verwendet (sheep-dipping); die Anwendung erfolgt meist 2mal im Jahr je im Sommer und im Oktober/November durch Bäder in Arsenikbrühe (0,2%) oder durch Bestäuben mit Arsenik-Schwefel-Kalkpuder. Die bei den Schäfern beobachteten Gesundheitsstörungen entsprechen den bereits oben wiederholt genannten Symptomen der subakuten Arsenvergiftung. Angaben über schwere Leberschäden konnte ich in der mir zugänglichen Literatur nicht ausfindig machen, jedoch finden sich Angaben über Krebserkrankungen der Haut auch der Lungen; vgl. dazu Perry, ferner Nutt, Beattie und Pye-Smith u. a.

Schließlich muß ich noch an die Arsengefährdung der *Glasschmelzer* besonders in den Spiegel- und Tafelglas-Hütten erinnern, welche täglich viele Kilo Arsenik abgewogen und in früheren Jahren noch mit der Handschaufel in das Gemenge eingerührt hatten. Ich hatte bei einem solchen Glasschmelzer seinerzeit überhaupt zum ersten Male eine schwere chronische Arsenvergiftung gesehen. Ein anderer Glasschmelzer war an typischer Arsenvergiftung erkrankt mit Melanose und Hyperkeratosen sowie Lebercirrhose, Tod durch Bronchopneumonie. Leichtere Fälle konnte ich aber mehrmals beobachten; bei diesen Arbeitern hatten nur die bekannten Krankheitssymptome vorgelegen, ohne auffällige Leberveränderungen, auch ohne Krebs.

Bei Gerbern oder bei anderen Berufen sind mir typische Arsenvergiftungen nicht gemeldet worden.

Wenn wir diese Arsenfälle aus der *Industriegruppe B* nochmals überblicken, so dürfen wir nachstehende Feststellungen machen: Grundsätzlich besteht bei den meisten Angehörigen dieser Gruppe, also bei Hütten-

und Chemiearbeitern, bei der Herstellung von Schweinfurter Grün, Kalkarsen und ähnlichen Schädlingsbekämpfungsmitteln, bei den Glasschmelzern *eine viel größere berufliche Gefährdung als bei der Weinbaugruppe, da ja bei diesen Industriearbeitern Tag für Tag und Jahr für Jahr ohne nennenswerte Unterbrechung kleine Arsenmengen zur Einwirkung gelangen, sei es durch Einatmen oder Verschlucken, unter Umständen auch durch Hautkontakt. Die Gefährdung im Obstbau, bei der Kartoffelkäfer- oder Waldschädlingsbekämpfung ist mindestens ebenso erheblich als die Arbeit im Wingert, im Gegenteil sogar wesentlich größer, da bei ersteren viel größere Mengen der Schädlingsbekämpfungsmittel verwendet werden und die Spritz- oder Stäubearbeit viel längere Zeit dauert.* Trotz dieser größeren Gefährdung mit zum Teil ganzjähriger intensiver Giftexposition sind aber bei der Gruppe *B* im allgemeinen die Krankheits- und Sterblichkeitsverhältnisse sehr günstig. Die gleichen günstigen Befunde ergeben sich auch aus den Berichten der internationalen Literatur. Wohl fanden sich bei manchen dieser gewerblichen Arbeiten die typischen Erscheinungen der *subakuten* Arsenvergiftung mit Haut- und Schleimhautreizungen, mit Magen-Darmstörungen oder neuritischen Beschwerden — einige Fälle von Melanose oder Keratose — aber nur ganz selten, sozusagen nur ausnahmsweise einmal Leberschäden und fast gar keine Neubildungen (abgesehen von den 2 früheren von Schmorl veröffentlichten Lungenkrebsfällen bei erheblicher Inhalationsgefährdung in der Arsenhütte und einigen Fällen in englischen Betrieben, in denen ein arsenhaltiges Schafwaschpulver hergestellt worden war). — Den Überblick über Gruppe *B* möchte ich abschließen wie folgt: Meine eigenen Beobachtungen haben innerhalb von etwa 40 Jahren etwa 200 Arsenvergiftungen verschiedener Grade erfaßt; hierbei waren aber trotz jahrelanger täglicher Einwirkung von Arsenpräparaten schwere Schäden *nicht* vorgekommen. Dies trifft sowohl für die Chemiearbeiter zu, als auch für die Schädlingsbekämpfer. Insbesondere hatten hier Leberschäden oder Neubildungen völlig gefehlt — trotz einer jahrelangen hohen Gefährdung. Am schwersten waren die beiden Glasschmelzer erkrankt; hier war als einziger Fall eine Lebercirrhose diagnostiziert worden; über Alkoholmißbrauch war hierbei nichts mitgeteilt worden, doch ist es allbekannt, daß in den Bayerischen Glashütten viel Bier getrunken wird! — Schließlich muß ich noch besonders betonen, daß mir unter den Arsengefährdeten der Gruppe *B nie ein Todesfall* durch akute oder chronische Vergiftung bekannt geworden ist — im Gegensatz zu den zahlreichen tödlichen Erkrankungen der Winzer.

Etwas anders liegen allerdings die Auswirkungen *bei der ökonomischen bzw. medikamentösen Arseneinverleibung per os.* So waren bei der *Reichensteiner Krankheit* (durch arsenhaltiges Trinkwasser) öfters Leberschwellungen und Ascites beobachtet worden. — Hamoni berichtete über atypische Lebercirrhosen (nicht vom

Laennec-Typ) bei einer Bauernfamilie nach mehrjährigem Genuß von arsenhaltigem Trinkwasser. In der englichen Literatur über die „*Bier*"-Arsenvergiftungen von 1891 kann man lesen: Die Leber wurde bei der chronischen Arsenaufnahme im allgemeinen nicht oder nur gering in Mitleidenschaft gezogen. Bei stärkerer Schädigung wurden zuerst Glykogenschwund, dann Verfettung und Gewebsabbau bis zur Atrophie, seltener Entwicklung einer Cirrhose beobachtet. Im Tierversuch wurden auch zentrale Zerfallsherde gesehen.

Was die *Arsenmedikation* betrifft, so berichteten englische Autoren über Leberschäden mit Ascites nach langer Anwendung der Sol. Fowleri. Unter anderem mußten O. Leary und Mitarbeiter bei 2 Patienten nach jahrelanger Medikation von Arsenpräparaten bei Hauterkrankung eine Arsenvergiftung mit Lebercirrhose und Ascites feststellen; auch Hutchinson hatte 3 einschlägige Fälle mitgeteilt. — Ein *anderer* (ungenannter) Autor gab an, daß eine schwere Lebercirrhose beobachtet worden sei bei einem an Psoriasis Erkrankten, der etwa 3 Jahre lang täglich Arsenpräparate eingenommen hatte, insgesamt etwa 15 g Arsenik.

Vergleichende Untersuchungen der beiden Gruppen A und B

Wir müssen nunmehr auf Grund der vorstehenden Erfahrung noch die klinischen Symptomenbilder in den beiden Gruppen überprüfen. Gemeinsam ist denselben die Möglichkeit der subakuten und der chronischen Einwirkung von Arsenpräparaten. Jedoch lassen die beiden Gruppen, die annähernd gleichen Zeiträumen entstammen und zahlenmäßig größere Personenkreise umfassen, zweifellos *recht erhebliche Unterschiede hinsichtlich der Anzahl schwerer chronischer Arsenvergiftungen und der einzelnen Symptome* erkennen. Dabei ist die Gruppe „Weinbau" besonders stark belastet bezüglich der Morbidität und Letalität, insbesondere hinsichtlich der Leberschäden und der Neubildungen. Diese Unterschiede waren auch allen anderen früheren Untersuchern aufgefallen. Es ist daher notwendig, *den Ursachen dieser auffälligen Belastung nachzugehen.*

Wenn wir nochmals die *Gruppe „Weinbau"* näher betrachten, so finden wir „arbeitsmäßig" keinen völlig gleichartigen Personenkreis vor; wir können hier unterscheiden: Wingertarbeiter, d. h. meist landwirtschaftliche Arbeiter — selbständige Winzer, die im Weinberg und im Keller arbeiten — Kellerküfer, die nur im Keller mit der Pflege und Reinigung des Geschirrs, mit dem Umfüllen und Abfüllen des Weines beschäftigt und nur in geringem Umfange für den „Ausbau" des Weines (d. h. für dessen Ausgärung und Reifung) verantwortlich sind — Kellermeister, denen der „Ausbau" des Weines obliegt — endlich Verwalter und Kommissionäre. Die berufliche Arsengefährdung dieser Personenkreise ist aber nicht gleich. Die *allgemeine* Gefährdung bestand darin, daß in den Jahren etwa 1924—1942 Arsenpräparate zur Schädlingsbekämpfung besonders gegen den Heu- und Sauerwurm, verwendet worden waren. Die *besondere berufliche Gefährdung* der vorgenannten Beschäftigungsgruppen ist aber recht verschieden.

Die für die Schädlingsbekämpfung verwendeten Arsenpräparate sind bekannt. Es wurden verwendet: Uraniagrün (feinpulveriges Schweinfurter Grün, Kupferacetatmetarsenit, 54—56%iges As_2O_3, darunter 0,8—1,1 wasserlösliche arsenige Säure); entsprechend ist der Arsengehalt der übrigen Schweinfurter Grün enthaltenden Präparate wie Silesiagrün, St. Urbansgrün, Titaniagrün, Hercyniagrün, Elafrosin — Nosprasen: 4,3—4,4% Arsen und 8,9—9,2% Kupfer in organischer Bindung — Dr. Sturm-Stäubemittel (Esturmid): 6,9—7,3% Arsen — Vinuran: 5—5,5% — Aresin: 8% — Dusturan: 5,6% — Pilaton, Pe-Te-Be, Meritol, Gralit, Hestanol, Kupferasol mit 5—7—12% Arsen u. a. m. Kalkarsen und Bleiarsen enthalten etwa 40% Arsenik. Häufig wurde mit den Arsenmitteln auch Kupferkalkbrühe oder Nicotin angewendet, gelegentlich auch mit Zusatz von Schmierseife zur Erhöhung der Haftfähigkeit.

Arsenfreie Spritzmittel sind Nirosan (Tetranitrocarbazol) und Wacker 38 (Kupferoxyd mit elementarem Schwefel und Kalk).

Die Arsenpräparate wurden früher verstäubt, später meist gespritzt. Die Anwendung erfolgt, den biologischen Bedingungen der Schädlinge entsprechend, *nur an wenigen Tagen*, meist 2mal im Jahr, im Mai und im Juni/Juli, insgesamt in kleinen Wingerten nur innerhalb 1—3 Tagen, in großen Weingütern etwa innerhalb 8—14 Tagen — *also jedenfalls sehr kurzfristig; während der übrigen Zeit des Jahres wurden die Arsenpräparate nicht verwendet.* Beispielsweise hatte ein Winzer nachweislich innerhalb von 4 Jahren nur an insgesamt 60 Tagen Spritzarbeit verrichtet, und zwar nur zum Teil mit Arsenpräparaten, zum Teil mit anderen arsenfreien Stoffen. Natürlich könnte beim Anrichten der Spritzbrühe und beim Spritzen bei sehr unvorsichtiger Hantierung eine Aufnahme von Arsen durch Inhalation, durch Verschlucken von Speichel, durch verunreinigte Finger, Rauchwaren oder Lebensmittel erfolgen. Immerhin war nach allen neutralen Beobachtungen die gesundheitliche Gefährdung bei diesen Arbeitern im Wingert *außerordentlich gering* gewesen. Wenn tatsächlich beim Anrühren oder Spritzen einmal eine größere Dosis Arsen aufgenommen war, so entstand *eine akute oder subakute Vergiftung* mit den üblichen, bereits oben angegebenen Symptomen, d. h. mit vorübergehender Übelkeit, Magen-Darmstörungen, eventuell Haut- und Schleimhautreizungen, die in den nächsten Tagen ohne Dauerschaden zur Abheilung gelangten. Ich konnte nur einen einzigen derartigen Fall erfassen; die anderen Fälle waren so geringfügig, daß sie nicht zur Anmeldung kamen. Über die beim „Spritzen" durch Verschmutzung bzw. Inhalation der Spritznebel aufgenommene Arsenmengen liegen genauere Untersuchungen nicht vor. Frey hatte angenommen, daß beim Spritzen im Tag etwa 3—30 mg Arsen aufgenommen werden dürften — im Jahre also etwa 495 mg — in 12 Jahren etwa 6 g Arsen. *Diese Berechnung ist aber irrig*, da ja nur an einigen wenigen Tagen gespritzt wird und derartige kleine Mengen in kurzer Zeit rasch wieder ausgeschieden werden. Ros (Frankreich) hatte versucht, die Arsenexposition bei den Winzern in der Spritzperiode festzustellen. Er

fand z. B. nach 1stündiger Spritzarbeit im Mundspülwasser (5maliges Spülen) überhaupt kein Arsen und in der Exspirationsluft nur Spuren — nach 2stündiger Arbeit im Waschwasser des Gesichts 0,25 g As, der Hände 1,2 mg As — also recht geringe Mengen. In Haut- oder Schleimhautverätzungen könnten natürlich gelegentlich einmal Arsenstäube eindringen, doch dürfte diese Resorption bedeutungslos sein. *Eine Resorption durch die unverletzte Haut* findet betriebsüblich nicht statt — könnte höchstens ausnahmsweise unfallmäßig eintreten, wie der nachstehende Fall zeigt:

In der *französischen* Literatur (RIMBAUD) ist ein Fall mitgeteilt, in welchem nach Benetzung des Rückens durch die aus dem Tragkanister überlaufende Spritzbrühe eine schwere Hautverätzung mit allgemeinen Vergiftungserscheinungen hervorgerufen worden war; nach 3 Tagen war eine ausgedehnte Nekrose der Rückenhaut entstanden mit Gesichtsödem, progressiver Polyneuritis, Koordinationsstörungen der Hände, Paraplegie, Verlust der Sehnenreflexe. Im nekrotischen Gewebe fanden sich 0,65 mg, im Kopfhaar 0,15 mg, im Barthaar 0,60 mg, im Urin 0,24 mg Arsen, auf 1000 g Material berechnet.

Bei der späteren sog. *Laub- und Bodenarbeit* bestand keine nennenswerte Arsengefährdung, erst recht nicht bei der *Lese und beim Keltern*, da ja nach dem 31. 7. das Spritzen verboten war.

Anders lagen die Verhältnisse bei der Bereitung des sog. „*Haustrunks*" (Tresterweins) und des Weines, *insbesondere beim Genuß dieser Getränke*. Natürlich waren durch diese Verwendung der Arsenpräparate — soweit sie nicht durch Regen abgewaschen waren — Reste derselben auch in den Most bzw. Wein gelangt. Durch die jahrelange Arsenbehandlung war auch eine gewisse Imprägnierung des Bodens erfolgt, aus welchem das Arsen durch den Säftestrom der Rebstöcke in die Trauben gelangte. So wurde schließlich auch der Wein arsenhaltig; letzteres galt ganz besonders für den Tresterwein, den sog. „Haustrunk".

Die Trester, d. h. die Kelterrückstände werden dabei 2—3 Tage in Wasser geweicht, dann abgepreßt, der Preßsaft wird mit Zucker vergoren. *Je jünger der Haustrunk oder Wein, desto höher ist der Arsengehalt.* Bei der Reifung wird das Arsen zum Teil (als kolloidales Arsensulfid) abgeschieden. Der Arsengehalt der Getränke war demnach nach Zeit und Ort ziemlich schwankend. Der Haustrunk enthielt mehr Arsen, aber weniger Alkohol (2—5%), war also weniger berauschend; trotz des Konsums sehr erheblicher Mengen gab es also dabei keine ausgeprägten „Trinker". Beim Wein war dies umgekehrt. Eine stärkere Anreicherung des Arsens erfolgt in der Hefe, die von manchen Leuten sogar absichtlich in den Haustrunk eingerührt wird, um den Geschmack zu steigern.

Der *Haustrunk* wird von den Winzern usw. besonders im Hochsommer in großen Mengen getrunken, täglich meist 2—4 Liter und mehr — in 2 Fällen wurde ein Sommer-Tageskonsum von etwa 10 und 20 Litern festgestellt. Dazu wurden meist aber noch gewisse Mengen von „*gutem Wein*" getrunken, der aber auch arsenhaltig war. Die eigenen Angaben der Erkrankten waren aber nur mit Vorsicht zu verwerten, da sie recht

oft absichtlich verkleinert waren — wie mehrfach nachgewiesen werden konnte.

Was den *Arsengehalt* der genannten Getränke betrifft, so wurde dieser im *Haustrunk* meist zu etwa 2—4 mg As je Liter festgestellt, mit Höchstwerten bis etwa 10 mg/l. Es bestanden, wie bereits oben gesagt, zeitliche und örtliche Schwankungen. Über den Arsengehalt der *Pfälzer Weine* des Jahrgangs 1938 erstattete das Chemische Untersuchungsamt Speyer nachstehenden amtlichen Bericht, auf Grund von 336 Proben.

Es fand sich Arsen (Arsenik) je Liter:

unter 2 mg	in 36,9% der Proben
2—3 mg	in 19,9% der Proben
3—5 mg	in 25,0% der Proben
5—10 mg	in 17,0% der Proben
über 10 mg bis maximal 14,35 mg	in 1,2% der Proben

Andere Untersuchungsserien ergaben je Liter:

im 1934er	8,6 mg As
im 1934er Auslese	8,17 mg As
im 1934er Beerenauslese	9,24 mg As
im 1935er	8,17 mg As
im 1935er Traubensüßmost	11,36 mg As
im 1936er	4,86—6,06 und 1,38—11,31 mg As
im 1937er	8,94—9,81 und 3,61— 3,91 mg As
im 1937er Tresterwein	etwa 2 mg, durch Eisenoxydbehandlung herabgesetzt auf 1,67—0,77

Demgemäß wies fast die Hälfte (43%) der 336 Weinproben von 1938 Arsenmengen von über 5 mg je Liter auf. Besonders beachtlich ist, daß die früheren Jahrgänge vereinzelt noch viel höhere Werte ergeben hatten, bis zu 24 mg As je Liter. 1936 waren in einer Probe von Most 11,78 mg, im Wein 8,55 mg As gefunden worden. Erst ab 1939 gingen die Arsenwerte erheblich zurück bis auf die noch zulässige Höchstmenge von 2 mg je Liter. — Ähnlich schwankende Werte bis 4 mg As waren damals auch im „Haustrunk" festgestellt worden.

Aus dem *Mosel*-Weingebiet wurden beim Wein etwa 1,5—8,2 mg As je Liter mitgeteilt — beim Haustrunk 0,2—8,9 mg je Liter — im Jahre 1939 lagen 17 Proben unter 2,0 — 7 Proben über 2—14 mg As. In einer anderen Untersuchungsreihe wurden je Liter gefunden im Most 3,5—5,5 mg — im Jungwein rund 3,0—3,5 mg As.

Wir haben also *2 Gefährdungsquellen der Arsenvergiftungen* festgestellt: einerseits die *berufsbedingte* Arsenaufnahme bei der kurzfristigen Arbeit im Wingert während der Anwendung der Schädlingsbekämpfungsmittel durch Spritzen (oder Bestäuben), ferner eine langfristige begrenzte bei der Kellertätigkeit, d. h. bei der Pflege und Probe des werdenden Weines, im Weinhandel bei den Weinprüfern, endlich beim Bezug des sog. Haustrunks bzw. Deputatweines (meist bis 2 Liter im Tag), der als „Lohnbestandteil" berufsgebunden ist. Dem steht gegenüber *die außerberufliche*

Arsenaufnahme durch das unbeschränkte Trinken von Haustrunk oder Wein, also die freiwillige rein alimentäre Zufuhr von arsenhaltigen Getränken.

Der tägliche Wein- bzw. Tresterweinkonsum war damals nach meinen eigenen Erhebungen in der Pfalz *bedenklich hoch gewesen*; die angegebenen Mengen von täglich 2—4 Liter waren meist viel zu niedrig gewesen, sie müßten, wie mir von Ortskundigen gesagt worden war, in den meisten Fällen wohl verdoppelt werden, besonders wenn man noch das zusätzliche Trinken des ebenfalls arsenhaltigen „guten Weines" mit in Betracht zieht. Derartige Arsenmengen waren *in regelmäßigen Tagesdosen jahraus jahrein wohl etwa 10—20 Jahre lang* von den Winzern usw. aufgenommen worden. Die ausschlaggebende Arsenzufuhr nach Menge und Zeit war also durch das *jahre- und jahrzehntelange Trinken von arsenhaltigem Haustrunk und Wein erfolgt*. Man hat nun mehrfach versucht, die Arsenaufnahme zahlenmäßig zu erfassen. Roth kam dabei (im Moselgebiet) auf nachstehende Berechnung der Arsenaufnahmen im Jahr:

durch den Haustrunk (etwa täglich 2 l)	etwa 4000 mg As
durch die Schädlingsbekämpfung	etwa 500 mg As

also ein Verhältnis von 8:1. — Diese Berechnung entspricht aber nicht den damaligen wirklichen Verhältnissen. Bei täglichem Trinken von etwa 3 Liter Haustrunk und Wein — also bei einer durchschnittlichen „mäßigen" Trinkleistung — werden im Jahre 1095 Liter konsumiert; in 10 Jahren also 10950 Liter arsenhaltige Getränke. Bei durchschnittlich nur 3 mg As im Liter ergeben sich je Tag 9 mg As, also je Jahr 3285 mg = 3,28 g, in 10 Jahren 32850 mg = 32, 85 g. Baader berechnete die in 12 Jahren aufgenommene Arsenmenge auf über 53 g — also eine ganz stattliche Arsenmenge! Erfahrungsgemäß genügt die tägliche Zufuhr von 3—4 mg As, um nach Jahresfrist eindeutig eine chronische Vergiftung zu erzeugen. Im Trinkwasser genügten mehr als 1 mg je Liter (Schwarz) — als Sol. Fowleri 4 mg bei täglicher Aufnahme (Stockmann). Französische Matrosen, die täglich 1 Liter Rotwein mit einem Gehalt von 3—12 mg As je Liter bekommen hatten, zeigten nach 3 Monaten die Symptome der subchronischen Vergiftung (Mühlens). — So darf man sich also nicht wundern, daß bei der Gruppe „Weinbau" solche Massenvergiftungen aufgetreten waren, daß insbesondere bestimmte Symptome, wie Lebercirrhosen und Neubildungen in einem erstaunlichen Umfange festzustellen waren.

Das Entwicklungsbild dieser Erkrankungen ist also folgendes: Zunächst bei der eigentlichen Bekämpfungsarbeit im Weinberg keine oder nur leichte und rasch vorübergehende Arsenwirkungen (Exacerbation) — im Laufe des nächsten Frühjahrs, nachdem monatelang keine berufliche Berührung mit Arsen mehr stattgefunden hatte, aber inzwischen ein

ganzes Jahr lang arsenhaltige Getränke aufgenommen worden waren, vielleicht verstärkte Zeichen einer subchronischen Arsenvergiftung, mit Mattigkeit, Apathie, Appetitlosigkeit, Schwitzen an Handtellern und Fußsohlen, Melanose, ziehenden Schmerzen in Armen und Beinen, Impotenz u. ä., hauptsächlich als Folge der täglichen außerberuflichen Arsenzufuhr durch die Arsen enthaltenden Getränke. Schließlich hatte sich dann infolge der jahre- und jahrzehntelangen regelmäßigen Einverleibung der kleinen Arsenmengen das typische Krankheitsbild der Winzer, Küfer, Weinprober usw. entwickelt. Wir fanden hier als Frühsymptome Melanosen und Hyperkeratosen, oft auch fleckförmige Rötung im Gesicht, acneartige Hautpusteln usw., Conjunctivitis und andere chronische Schleimhautkatarrhe der oberen Luftwege — aber ohne stärkeres Krankheitsgefühl — häufig Magen-Darmstörungen, oft mit subacider Gastritis — dann je nach individueller Krankheitsbereitschaft: schon im frühen Stadium Vergrößerung und Verhärtung der Leber mit Funktionsstörungen — echte Lebercirrhose mit Ascites und sekundären Kreislaufstörungen — oder: Parästhesien, Neuritis, Lähmungen, häufig Reflexstörungen — oder: periphere Durchblutungsstörungen (Akrocyanose, Endangitis obliterans mit Gangrän) — oder Neubildungen in verschiedenen Geweben (Arsenkrebs).

Es handelte sich also um *ein typisches „geschlossenes" Krankheitsbild mit verschiedenen individuellen Varianten*, welches völlig gleichartig in den verschiedenen Weinbaugebieten beschrieben worden ist, dessen Folgezustände auch heute noch und vielleicht noch in den nächsten 10 bis 20 Jahren zur Begutachtung kommen werden, solange noch Versicherte, die in diesen Weinbaugebieten in der Zeit 1924—1942 tätig gewesen waren, am Leben sind.

Die grundlegende Frage, die insbesondere für die versicherungsrechtliche Beurteilung maßgebend ist, geht nun dahin, warum die Gruppe A „Weinbau" ein ganz anderes Krankheitsbild der Arsenschädigung erkennen läßt und insbesondere derartig schwere Krankheitserscheinungen, wie Lebercirrhosen und Krebserkrankungen, aufweist, während dies für die anderen, einer gleichen oder sogar einer viel erheblicheren Arsengefährdung ausgesetzten Personengruppen B nicht zutrifft, ist in den vorstehenden Ausführungen wohl ausreichend geklärt. *Der Unterschied liegt in der übermäßigen Zufuhr arsenhaltiger alkoholischer Getränke, sei es in Form des Haustrunks oder des „guten Weins"*, die bei der Gruppe A üblich ist! — Während in der Frühzeit manche Untersucher (Dörle und Ziegler, Müller) glaubten, daß die Arsenaufnahme mittels dieser Getränke unwesentlich sei, ergaben die späteren genaueren Erhebungen das strikte Gegenteil. *Diese ausschlaggebende synergetische Bedeutung des Alkohols wurde von allen Autoren, die sich mit diesem Problem eingehender befaßt hatten, anerkannt.*

Ein *praktischer Arzt* in einem großen Weingebiet, der diese Verhältnisse sehr genau kennengelernt hatte, hatte mir schon im Jahre 1939 wörtlich geschrieben: „Es handelt sich bei diesen Krankmeldungen durchwegs um Schäden, die durch das Trinken von unsinnigen Mengen vornehmlich von Haustrunk verursacht waren. Alkohol und Arsen potenzieren sich hier." — ROHRBACH bemerkte hierüber: „Nur durch das Zusammentreffen von Alkohol- und Arsenschäden ist die Entstehung von Leberschäden zu erklären." MATRAS drückt sich in ähnlichem Sinne aus. Von SCHÖNDORF, von v. PEIN, von BAADER, von RÖSSING u. a. wurden die gleichen Auffassungen vertreten. — Bei E. PETRI findet sich der Satz: „Die Arsenschäden der Leber gleichen denen durch Alkohol."

Andererseits liegen zahlreiche Beobachtungen vor, welche eindringlich beweisen, daß *Personen, die nie im Wingert gespritzt hatten, die nie beruflich direkt mit den arsenhaltigen Schädlingsmitteln in Berührung gekommen waren*, die aber regelmäßig den arsenhaltigen Haustrunk oder Wein getrunken hatten, *in gleicher Weise erkrankt waren*. Ich verweise auf die 8 Kellerküfer und 10 Kellermeister bzw. Weinprober meines eigenen Materials. Mir sind Fälle schwerster Arsenvergiftungen bekannt geworden bei Winzern, *die nie selbst gespritzt hatten*, bei Weinhändlern und Kommissionären, bei einem Händler, Briefträger, Maurer, Friseur. Schwere Leberschäden sind bei einigen privaten „Weingenießern" vorgekommen, die nur guten Wein getrunken hatten, da ja auch die „guten" Weine damals mehr als 2—8 mg As je Liter enthalten hatten. Eine wohlhabende Frau, die täglich 2—3 Flaschen Wein (mit 1,5 mg As-Gehalt je Liter) getrunken hatte, erkrankte an einer schweren chronischen Arsenvergiftung mit tödlichem Ausgang. SCHÖNDORF hatte schwere Arsenvergiftungserscheinungen mit Leberschäden erwähnt bei Winzern und bei einem Faßarbeiter, *die selbst nie gespritzt hatten*, bei einem Weinkommissionär, der täglich bis etwa 100 Weinproben versucht hatte, bei einem Mineralwasserhändler, bei 2 Friseuren (davon 1 mit schwerer Lebercirrhose, Amputation der Zehen, später des Unterschenkels infolge Durchblutungsstörungen). In 4 klinisch beobachteten Fällen hatte es sich um einen Weingutsbesitzer, um einen Betriebsleiter, um einen Kaufmann, um einen Gastwirt (Metzger) gehandelt. v. PEIN fügte noch nachstehende Fälle an: Gastwirt, Hausmeister, Postschaffner, Schuhmacher, Holzhauer. Die Genannten hatten ihre schweren Arsenschäden nur durch täglichen Genuß von 2—4 Liter Wein oder Haustrunk, der über mehrere Jahre stattgefunden hatte, erworben. JOHN berichtete über eine chronische Arsenvergiftung mit Melanose und Lebervergrößerung bei einer 30jährigen Patientin, die nur täglich 1 Liter arsenhaltigen Wein getrunken hatte.

Im übrigen waren *Frauen* nur wenig erkrankt; sie hatten wohl im Wingert gearbeitet, gelegentlich auch einmal gespritzt, aber nur wenig

getrunken — sie waren demgemäß auch nicht erkrankt! Auch bei den Frauen, die im Wingert Laub- und Bodenarbeiten verrichtet hatten, waren Vergiftungen nicht vorgekommen. In der Pfalz war nur eine Frau leicht erkrankt, die regelmäßig Spritzbrühe hergestellt hatte; sie hatte aber keinen Leberschaden gehabt. — v. Pein bemerkte hinsichtlich der Frauen: 9% der (im Kaiserstuhlgebiet) Erkrankten waren Frauen; diese hatten nur ganz kurz im Wingert mitgearbeitet, aber das ganze Jahr hindurch regelmäßig den Haustrunk getrunken, zum Teil mehrere Liter täglich. Im Sammelbericht von Reinhart sind 16 Frauen aufgeführt, von denen 4 als „Trinkerinnen" gekennzeichnet waren. Bei 12 dieser Frauen hatten Leberschäden bzw. Cirrhosen vorgelegen.

Als weiterer Beleg sei die Beobachtung angeführt, daß in *Obstgegenden* zwar auch heute noch mit Arsenpräparaten gespritzt wird, daß aber dort nie derartige schwere chronische Arsenvergiftungen beobachtet werden, da es keinen arsenhaltigen Most oder Fruchtwein gibt. Das gleiche gilt für das Spritzen der Kartoffeläcker und Bestäuben der Wälder.

In diesem Zusammenhang muß auch auf die von Baurhenn in der Champagne gemachten Beobachtungen verwiesen werden. Dort sind die Arbeitsbedingungen ungefähr die gleichen wie in den deutschen Weinbaugebieten, eher schwerer. Dort wurde seit Jahren mit Arsenpräparaten gespritzt. Die Spritzarbeit dauerte in den kleinen Wingerten in der Saison nur wenige Tage, in den großen Weingütern höchstens 2—3 Wochen. Die chronische Arsenvergiftung war dort weder den Winzern, noch den einheimischen Ärzten bekannt. Eine Untersuchung von 47 Weinbauern mit mehr als 10 Arbeitsjahren ergab einige Melanosen und 4 Fälle von Leberschwellung und 3mal vermehrtes Urobilinogen. Der wesentliche Unterschied liegt hier im „Trinken". Es gibt dort keinen Haustrunk (rebêche), und es wird kein arsenhaltiger Wein getrunken; statt dieses „Eigenbaus" wird der arsenfreie billige algerische Rotwein getrunken. Der Umgang mit den arsenhaltigen Bekämpfungsmitteln hatte demnach keine nennenswerten Vergiftungen verursacht.

In diesem Zusammenhang ist noch das Problem der schweren *Leberschäden* zu klären, die ganz auffallend häufig bei der Gruppe „Weinbau" anzutreffen sind, während sie in der Gruppe „Gewerbe" erheblich zurücktreten bzw. praktisch fast bedeutungslos sind. Nun wurde bisher bei den Winzern ebenfalls das Arsen als die maßgebliche Ursache der schweren Leberschäden angesprochen — zumal da diese vor der Einführung der arsenhaltigen Schädlingsbekämpfungsmittel angeblich nicht so gehäuft aufgetreten waren. *Eine derartige spezifische Wirkung kommt aber dem Arsen allein nicht zu; wir finden die gleichen verschiedenartigen Leberschäden auch bei den verschiedensten anderen Industriegiften, sowohl im Tierversuch als auch beim Menschen*, abhängig von der Art des Wirkstoffes, seiner Dosierung und Einwirkungsdauer. Von besonderer Bedeutung ist hier die sog. „kombinierte Giftwirkung". Ausschlaggebend für die Reaktion ist aber der konstitutionelle Faktor. Chvostek bemerkte hierzu: „Die Cirrhose ist die Teilerscheinung einer Allgemeinerkrankung"; sie ist nicht eine solitäre Organerkrankung, die zu ihrem

Auftreten nur des auslösenden toxischen Agens bedarf und experimentell erzeugt werden kann. Er spricht daher von „bindegewebiger Diathese" und „abnormer Körperanlage". Diese verschiedene Reaktionsweise macht sich besonders auch im Tierversuch bei den verschiedenen Arten der Tiere geltend. In diesem Zusammenhang wiesen verschiedene Autoren auf die Auswirkungen der „kombinierten Vergiftungen" hin, nämlich auf die toxikologischen Erfahrungen, daß z. B. ein Gift für sich allein keine echte Lebercirrhose hervorruft, wohl aber in Kombination mit einem anderen Gift, daß demnach bestimmte Formen spezifischer Schädigungen sich vereinen müssen, um als Gesamtwirkung eine Cirrhose zu erzeugen. „Jedenfalls sind offenbar manche Gifte für sich allein selbst bei sehr chronischer Einwirkung nicht in der Lage, *eine Cirrhose* zu erzeugen, obwohl sie an sich eine chronische Schädigung der Leberzellen bewirken" (Rössing).

Es ist nun zu prüfen, inwieweit diese toxikologischen Erfahrungen für die Leberschäden bei der Gruppe „Weinbau" zutrafen. Von verschiedenen Autoren war bisher immer nur auf die arsenhaltigen Schädlingsbekämpfungsmittel hingewiesen worden. Tatsächlich kamen aber teils gleichzeitig, teils im weiteren zeitlichen Zusammenhange auch andere Chemikalien zur Verwendung, wie Kupfer und Nikotin, es wäre auch an manche Stoffwechselstörungen (Diabetes) zu erinnern, schließlich an den zum Teil ungeheuerlichen Alkoholkonsum dieser Berufszugehörigen.

Ich hatte schon vor Jahren bei der Erörterung über *die „kombinierten" gewerblichen Vergiftungen* diese unheilvollen Wirkungen des Alkohols hervorgehoben; ich suchte die Erklärung darin, daß bei Alkoholeinwirkung die Resorption von Giften erhöht, daß durch eine Beeinflussung des Zellstoffwechsels und durch Schädigungen der Zellen die toxische Wirkung verstärkt werden kann, wenn beide Gifte an denselben Organen zur Wirkung kommen, oder daß durch die gleichen Schädigungen eine kumulative Giftwirkung zustande kommen kann oder daß die Ausscheidung des gewerblichen Giftes beim alkoholgeschädigten Organismus verzögert wird. Hinzu kommt noch, daß der Alkoholiker weniger sorgfältig arbeitet und sich den gewerblichen Giften in höherem Maße als der normale Arbeiter aussetzt. Ich erwähnte derartige Summationswirkungen des Alkohols mit Äther und Chlorwasserstoffen, mit Benzol und aromatischen Nitro- und Amidoverbindungen, mit Cyanamid (Kalkstickstoff), mit Nitroglyzerin; auch bei Blei und Quecksilber sind derartige Kombinationsschäden bekannt. Im vorliegenden Falle handelt es sich um die *Summationswirkung von Alkohol mit Arsen* und ihre hepatotropen Auswirkungen. Ich darf hier zunächst einige Beobachtungen aus der Praxis zitieren.

Hadjioloff fand in 52% seiner Vergiftungsfälle Leberhypertrophie bzw. Lebercirrhose. Er betonte dabei die synergetische Wirkung von Alkohol und Arsen;

beide sind hepatotropische Gifte, die zu sklerotisch-atrophischen Gewebsveränderungen führen. — Butzengeiger bemerkte dazu: Arsen und Alkohol führt zur Lebercirrhose, die bei einfacher Arsenvergiftung meist fehlt oder selten vorkommt. — Koch, ebenso Matras nannten die Leberschäden einen Kombinationsschaden durch Arsen und Alkohol. — Roth berichtete über 12 hepatotoxische Fälle von Lebercirrhose, die er als „kombinierte Vergiftungen mit Arsen und Alkohol" ansprach. Vor und nach der Arsenverwendung sollen Lebercirrhosen bei den Moselwinzern relativ selten gewesen sein. — Ein erfahrener *Gutachter* schrieb dazu: „Es kann aber zu einer Lebererkrankung kommen, wenn durch gewohnheitsmäßigen reichlichen Alkoholgenuß die konstitutionelle Widerstandskraft der Leberzellen herabgesetzt ist. Wenn man bedenkt, daß erfahrungsgemäß durch erheblichen Alkoholgenuß allein ernstere Leberschädigungen hervorgerufen werden können und daß andererseits auch durch eine chronische Arsenvergiftung ein Leberschaden erzeugt werden kann, so dürfte die unterstützende Wirkung des Alkohols nicht zu bezweifeln sein. Der Alkohol macht sozusagen den ‚Arsenverstärker'. Es handelt sich hierbei also um eine kombinierte Giftwirkung." Moon sieht im Alkohol ein prädisponierendes Moment, welches durch Erzeugung von degenerativen Veränderungen in den Leberzellen das Organ empfänglicher macht für Schäden, die zur Cirrhose führen können. In diesem Zusammenhange darf auch an die Erfahrungen bei der Arsen-Massenvergiftung in England (1891) erinnert werden, bei welcher ebenfalls Leberschäden verschiedener Art, wie Hepatitis, Cirrhosen mit Ascites u. a., aufgetreten waren; die Ursache war hier der Genuß von arsenhaltigem Bier gewesen, also ebenfalls eine Kombination mit Alkohol.

Man hat natürlich auch versucht, *im Tierversuch* diese Fragen zu klären, zumal da Fischler schon vor vielen Jahren darauf hingewiesen hatte, daß die kombinierte Arsen-Alkohol-Einwirkung brauchbar sei zur Erzeugung einer experimentellen Cirrhose.

Von derartigen älteren Versuchen mit positiven Ergebnissen seien hier nur als Beispiele die von Ziegler und Obolinski (1888) und von Wolkow (1926) genannt. Neue Tierversuche liegen vor von Zimmermann und Remy an Schweinen. Sie konnten bei ihren Versuchen feststellen, daß zwar keine Cirrhosen aufgetreten waren, daß aber der Arsengehalt der Leber bei den Alkoholtieren wesentlich höher war (bei einem Tier sogar um das 13fache) als bei den nur mit Arsen allein behandelten Tieren. Sie kamen zur Schlußfolgerung, daß bei der Kombination von Arsen plus Alkohol die toxische Arsenwirkung wesentlich begünstigt und die Speicherung des Arsens in den Organen (z. B. in Milz und Muskulatur um das 2—3fache) erhöht ist. Für die Entwicklung typischer Organschäden war allerdings die Versuchsdauer zu kurz gewesen. — Stöber, der als Versuchstiere Kaninchen benützte, denen er arsenige Säure intravenös einverleibte, fand bei Arsen allein portal-lokalisierte Präcirrhosen und Cirrhosen mit reichlichen Galiengangswucherungen, Schädigung der Sternzellen und des sonstigen Leberparenchyms im Sinne einer akuten gelben Leberatrophie; die Veränderungen wurden auf die Arsenausscheidung im Gallengangsystem zurückgeführt. Bei der kombinierten Anwendung von Arsen mit Alkohol war die cirrhotische Wirkung gesteigert worden.

Schließlich muß aber auch daran erinnert werden, daß auch *der jahrelang fortgesetzte übermäßige Alkoholkonsum allein typische Lebercirrhosen erzeugen kann.* Der Einwand, daß dieses Krankheitsbild heutzutage kaum mehr vorkommt, ist nicht vertretbar. Ohne auf diese umfangreiche Literatur weiter einzugehen, möchte ich nur die Autoren nennen: Eppinger, Boas, Ewald, Naunyn, Stroebe, Simmonds, Moon usw.

Die Anfälligkeit an Lebercirrhose bei ihrem Alkoholikermaterial lag rund zwischen 50—60%. Auf Grund dieser tausendfachen klinischen Erfahrungen muß der Alkohol als eines der wesentlichsten Cirrhose erzeugenden Stoffe angesprochen werden.

Nun wurde auch darauf hingewiesen, daß möglicherweise auch noch *andere chemische Stoffe* an der Entstehung der schweren Leberschäden mitbeteiligt sein könnten. So wurde auch das zur Schädlingsbekämpfung verwendete Kupfer (Kupfersulfatlösung 1—2%ig) genannt, nachdem es in Tierversuchen gelungen war, mit Kupfersalzen im Verlauf längerer Zeit eine Pigmentcirrhose zu erzeugen (vgl. MALLORY und Mitarbeiter, auch BULL und BUTT). Tatsächlich wurde häufig in cirrhotischen Lebern der Kupfergehalt erhöht gefunden. Schließlich hatte noch SLOWTZOFF nachgewiesen, daß Kupfer und Arsen in den Leberzellen Nucleinbindungen eingehen, also gleiche Angriffspunkte haben. — Ich möchte aber diesen Erörterungen keine wesentliche bzw. keine maßgebende Bedeutung beimessen — ebensowenig wie der Vermutung über die Mitbeteiligung des Nikotins, sei es in Form des Spritzmittels oder des Genußmittels bei Tabakmißbrauch. — Als Beispiel einer solchen kombinierten Giftwirkung möchte ich schließlich einen von HOLSTEIN aus der Klinik Baader mitgeteilten Fall erwähnen, in welchem bei einer Bleivergiftung therapeutisch Sol. Fowleri gegeben worden war, was die auffallend rasche Entstehung einer typischen Arsenvergiftung mit Melanose zur Folge hatte.

Bei REINHART findet sich folgende Zusammenfassung: „Höchstwahrscheinlich ist die so häufig beobachtete Lebercirrhose durch eine Mehrzahl von hepatotropen Giften bedingt wie Arsen (oder Kupfer) und Alkohol. Die Ursache der Arsenvergiftung ist neben dem allzu sorglosen Umgang mit Arsenmitteln und der Unsauberkeit *vor allem der weitverbreitete Alkoholmißbrauch*." Ich möchte mich allerdings der obigen Meinung von der Mitbeteiligung anderer Chemikalien nicht anschließen; sie scheint mit zu wenig begründet zu sein. Mir genügt für die Klärung der Zusammenhänge schon der Alkohol in Form von Haustrunk oder Wein (einschließlich der in diesen Getränken enthaltenen ätherischen Stoffe) zusammen mit dem Arsen.

Die vorstehenden Beobachtungen aus verschiedenen Weinbaugebieten sind doch derart überzeugend, daß man sich ihnen nicht verschließen kann. Sie bestätigen immer wieder den schon eingangs erwähnten Grundsatz der Arsenpathogenese: *Die Enstehung der schweren chronischen Arsenvergiftung setzt eine langdauernde und ständige Zufuhr kleinster Arsenmengen voraus;* beim Abbrechen der Zufuhr erfolgt (bei niedrigen Dosen) relativ rasch eine Besserung bzw. Heilung. Bei der Schädlingsbekämpfung selbst ist die Arsengefährdung jedoch nur ganz kurzfristig, sie dauert nur wenige Tage, sie ist zeitlich eng begrenzt, bei Kleinwinzern nur 1 bis

3 Tage — auch in großen Wingerten jährlich nur insgesamt 8—12 Tage lang mit Unterbrechung! — Während des ganzen übrigen Jahres, *also mindestens ununterbrochen 11 Monate lang kommt „beruflich" bei den Winzern und Kellereiarbeitern das Arsen nicht mehr zur Einwirkung; es wurde vielmehr 11 Monate lang nur „außerberuflich" einverleibt*, nämlich durch das regelmäßige Trinken von Haustrunk und Wein. Nur bei den Kellermeistern und Weinprobern sowie bei Deputat-Freitrunk könnte man von „berufsgebundener" Arsenaufnahme sprechen.

Anhangsweise möchte ich zum Abschluß noch 2 ältere interessante Vorkommnisse aus dem *französischen* Weinbau anfügen, bei dem auch das Arsen eine Rolle — allerdings anderer Art — gespielt hatte.

Gougit berichtete hierüber: Weingut des Comte de Villeneuve-Flayse in Hyères (Toulon). 1881/82 Befall mit Phylloxera (Sauerwurm?), Bekämpfung durch Verdampfen von Arsenik; Ergebnis negativ. Der Rest des Arsens (75 kg) wurde eingelagert bis 1887, kam aber dann in den billigen gezuckerten Wein aus den 2. bis 6. Kelterungen (nach Vermutung des Barons von persönlichen Feinden, um die letzten Gärungen abzubremsen). Dieser Wein enthielt Spuren bis 1—16 Zentigramm Arsen je Liter. Nach 5 Monaten Vergiftungen: 435 Fälle mit allen klinischen Bildern der subakuten Arsenvergiftung, mit 11 Toten; bei 3 der exhumierten Leichen konnte noch Arsen nachgewiesen werden. Gerichtsverfahren, ob bewußt, fahrlässig oder zufällig? Der Baron wurde zu geringer Gefängnisstrafe verurteilt, die durch die Untersuchungshaft getilgt war.

Marquez teilte den nachstehenden Fall mit: Billiger Wein des Jahrgangs 1887, der zum Teil aus Versehen statt mit Gips mit Arsenik versetzt worden war. Die toxischen Wirkungen traten rasch auf, allerdings verschieden je nach individueller Konstitution, Menge des Weinkonsums und Arsengehalt des getrunkenen Weines. In den Weinproben wurde Arsen bis zu 0,06 g im Liter festgestellt. Es fanden sich die verschiedensten subakuten Vergiftungsbilder.

Versicherungsmedizinische Fragen

Die beruflich verursachten Erkrankungen durch Arsen und seine Verbindungen sind bekanntlich entschädigungspflichtige Berufskrankheiten nach Ziffer 4 der geltenden Berufskrankheitenverordnung. Eine Anerkennung kann natürlich nur dann erfolgen, wenn 1. das entsprechende Krankheitsbild vorliegt — 2. die *berufliche* Verursachung einwandfrei geklärt ist. Diese letztere Forderung steht bei unseren Erörterungen im Vordergrunde. Der *Nachweis der beruflichen Verursachung* macht bei den Personen der Gruppe B meist keine Schwierigkeiten. Ganz anders steht es jedoch bei der Gruppe A „Weinbau". Wie bereits oben gesagt, handelt es sich dabei um mehrere Beschäftigungsgruppen mit recht verschiedener Arsenexposition. Der Weinbergarbeiter bzw. Winzer war „beruflich" nur an wenigen Tagen des Jahres — meist etwa 3—12 Tage mit Unterbrechung — beim Spritzen (oder Stäuben) in mäßigem Grade gefährdet. Diese Tätigkeit reicht aber nicht aus, um selbst innerhalb von 20 Jahren eine schwere chronische Arsenvergiftung hervorzurufen, *da ja das etwa*

aufgenommene Arsen im Laufe der nächsten 11 Monate längst wieder ausgeschieden worden wäre. Der Kellerküfer hatte meist nur die Wartung der Geschirre und das Um- und Abfüllen zu besorgen; nur in besonderen Fällen hatte er auch mit dem Ausbau des Weines zu tun und dabei den Wein zu kosten! Beim Kellerküfer wäre daher zunächst zu prüfen, ob er beruflich verpflichtet war, auch den Ausbau des Weines zu besorgen und demgemäß laufend Kostproben zu ziehen. Dabei wäre noch zu überlegen, inwieweit diese Proben verschluckt oder ausgespuckt wurden. Im allgemeinen würde ich hier die Arsengefährdung auf Grund eigener Beobachtungen nicht sehr hoch einschätzen. Anders liegt natürlich die Beurteilung eines Kellermeisters, der den Wein regelmäßig zu proben hat, oder gar eines Weinprobers bzw. Kommissionärs. Immerhin kann ich hierbei der reinen beruflichen Arsenexposition keine ausschlaggebende Bedeutung zusprechen, da ja die Proben meist wieder ausgespuckt werden. Dieser relativ geringen beruflichen Gefährdung steht aber gegenüber die Unmenge von Arsen, die sich diese Personen durch das tägliche Trinken sehr großer Mengen von reichlich Arsen enthaltendem Haustrunk und Wein einverleibt hatten. *Dies war aber nicht beruflich notwendig, sondern es ist durchaus freiwillig erfolgt.* Diese Leute hatten 20 Jahre Tag für Tag einen arsenhaltigen Haustrunk oder Wein getrunken — nach vielen Erhebungen täglich meist 2—3, im Sommer 4—6 Liter; es sind Fälle festgestellt worden, in denen an heißen Sommertagen 10 Liter und mehr (bis 20 Liter) Haustrunk getrunken worden waren! Aber auch arsenhaltiger „guter" Wein wurde dazwischen getrunken (vgl. dazu die obigen Analysen!). *Diese tägliche, jahrelang andauernde Zufuhr kleinster Arsenmengen ist die tatsächliche Ursache der schweren chronischen Arsenvergiftungen der Winzer.* Es war nicht das Arsen allein krankmachend, sondern diese Wirkung wurde noch wesentlich intensiviert durch den Alkohol. Dieser kann — wie oben nachgewiesen — schon für sich allein Verdauungsstörungen und insbesondere Leberschäden hervorrufen. Es liegt hier also eine sog. *„kombinierte Giftwirkung"* vor, die erfahrungsgemäß eine wesentliche Erhöhung bzw. Potenzierung der Giftgefahr bedeutet. Wie derartige kombinierte Vergiftungen im einzelnen ablaufen, wissen wir nicht genau, jedoch kennen wir deren Auswirkung im praktischen Falle. Wenn dem Arsen allein wirklich eine spezifische Wirkung z. B. auf die Leber im Sinne einer Cirrhose oder einer endothelialen Sarkomatose oder hinsichtlich der gesteigerten Krebsanfälligkeit zugesprochen werden soll, *dann müßten derartige Krankheitserscheinungen unbedingt auch bei den anderen Berufsgruppen zu finden sein, die zum Teil in noch viel höherem Grade der Arsengefährdung zeitlebens ausgesetzt waren. Dies ist aber nach allen Angaben und nach bis jetzt etwa 50jähriger gewerbeärztlicher Beobachtung nicht der*

Fall! — Das Arsen allein macht nur ganz selten und nur unter besonderen äußeren oder dispositionellen Bedingungen derartige Schädigungen!

Welche *versicherungsmedizinischen Folgerungen* ergeben sich nun aus unseren Untersuchungen? — Nachdem es erwiesen ist, daß praktisch nur die Arsenzufuhr mit dem Haustrunk oder Wein die schweren Schädigungen im Weinbau verursacht hatte und die eigentliche Schädlingsbekämpfung im Wingert dabei von untergeordneter Bedeutung war, muß im Vordergrund der versicherungsmedizinischen Beurteilung die Frage stehen, ob und inwieweit die genannten alkoholischen Getränke beruflich oder wenigstens berufsgebunden zugeführt worden waren. Dies war aber tatsächlich nur bei recht wenigen Personen der Fall. In den meisten Fällen waren die schweren Arsen-Alkohol-Vergiftungen durch ganz freiwilliges Trinken sehr erheblicher Mengen von Haustrunk und Wein verursacht worden, hatten also mit dem „Beruf" nichts zu tun gehabt.

Nun wurde eingewendet, daß dieses „Trinken" ortsüblich war und zum Weinbau gehört, daß andere harmlose Getränke nicht oder nur schwer zu beschaffen waren; andere Einwände gingen dahin, daß die Arsenpräparate amtlich zugelassen waren und daher auch die dadurch verursachten Schäden vom Staat anerkannt werden müßten — oder daß eine Trennung der Berufs- und Trink-Gefährdung nicht möglich sei, daß also immer eine „wesentliche Mitwirkung der Berufstätigkeit" in Betracht kommt — oder daß die Wingertarbeit Durst macht und zu vermehrtem Trinken zwingt — daß die fragliche Bevölkerung über diese drohenden Gefahren nicht genügend aufgeklärt worden war usw. Solche und ähnliche Einwände sind immer wieder auch in den Berufungsschriften zu lesen. Zu diesem letzten Punkt kann ich sagen, daß ich selbst bei meinen Krankenbesuchen immer wieder auf diese Gefahr hingewiesen hatte und daß diese Aufklärung auch von den behandelnden Ärzten bzw. im Krankenhaus Ludwigshafen dauernd versucht worden war. Ich hatte mich auch bemüht, als harmloses durststillendes Getränk kalten Tee (echten oder sog. Deutschen Tee) zu empfehlen, wie er sonst überall in den Industriebetrieben eingeführt ist, besonders in den „Hitzebetrieben". Alle diese Belehrungen sind leider nur in ganz wenigen Fällen beachtet worden. — Man hat auch eingewendet, daß es nicht Sache des ärztlichen Gutachters sei, die genannten Voraussetzungen der beruflichen Verursachung zu überprüfen, da dies die Aufgabe des Versicherungsträgers bzw. Sozialgerichts sei. Ich muß dieser Auffassung widersprechen! — Schon der die erste Anzeige über eine entschädigungspflichtige Berufskrankheit ausstellende Arzt muß die Frage der „beruflichen Verursachung" beantworten; erst recht ist dies eine wichtige Aufgabe des Gutachters und Obergutachters. Die letzteren müssen den vorliegenden Fall auch *nach der ätiologischen Seite* genau überprüfen und dem

Versicherungsträger bzw. dem Sozialgericht auch die Ätiologie soweit klarlegen, daß sich diese Spruchstellen ein klares Urteil über die Verursachung der schweren Erkrankung oder des Todes bilden können. Daß sich diese letztgenannten Stellen nicht unbedingt der ärztlichen Beurteilung anzuschließen brauchen, ist bekannt. Immerhin muß auch der ärztliche Gutachter nicht nur an der klinischen, sondern auch an der ätiologischen Klärung mitarbeiten, d. h. er hat beim Weinbergarbeiter oder Winzer möglichst genau festzustellen die Art und Dauer der unmittelbaren beruflichen Hantierung mit den Arsenpräparaten je Jahr und die täglich konsumierte Menge von Haustrunk bzw. „guten" Wein in den Jahren 1924—1942 (mit der Angabe, ob und wieviel Freitrunk tarifmäßig festgelegt war) — beim Kellerküfer bzw. Kellermeister und Weinprober usw., wieviel Proben täglich oder wöchentlich berufsmäßig gekostet werden mußten, in welchem Umfange diese Proben „getrunken" worden waren, wieviel Haustrunk und „guter" Wein täglich außerdem konsumiert worden war. Die Berufsgenossenschaft ist zweifellos gerne bereit, solche Erhebungen nötigenfalls zu übernehmen, um dem Gutachter die richtige Beurteilung, d. h. die Abwägung der verschiedenen Arsenquellen und der Alkoholkomponente zu ermöglichen. *Das klinische Bild bzw. der Obduktionsbefund ist hier nicht entscheidend.* Zunächst kann bezweifelt werden, ob die in der neueren Literatur angegebenen *Leberbefunde spezifisch* für Arsen sind; denn man müßte sie dann doch auch bei anderen meist viel höher gefährdeten Arsenarbeitern finden — was aber bisher nicht der Fall ist. Ähnliches gilt auch für die hohe Anfälligkeit an *bösartigen Neubildungen.* Mit Recht hatte daher Liebegott vor einiger Zeit gesagt: „Die Art der Verursachung kann nicht vom Pathologen festgestellt werden, ist vielmehr ein arbeitsrechtliches Problem" — besser gesagt ein „versicherungsmedizinisches" Problem. Wenn also der Kliniker oder Pathologe in solchen Fällen ein Gutachten abgeben will, dann muß er sich schon die Mühe machen, jeden Einzelfall genau ätiologisch zu analysieren.

Auf Grund dieser individuellen Überprüfungen mußten aber in den früheren Jahren die staatlichen Gewerbeärzte und entsprechend auch die Berufsgenossenschaften die meisten gemeldeten Fälle als entschädigungspflichtige Berufskrankheiten *ablehnen.* Ich darf auch auf die früheren Entscheidungen der oberen Spruchinstanzen verweisen. Dieser ablehnenden Stellungnahme hatte Bohnenkamp in seinem Referat auf dem 8. Internationalen Kongreß für Berufskrankheiten (September 1938 in Frankfurt a. M.) Ausdruck verliehen als er erklärte: „Rentengewährungen an die Beschädigten im badischen Weinbaugebiet erfolgen nur zu einem Teil mit Recht wegen beruflicher Verursachung der Erkrankung. Der weitaus größte Teil, namentlich der Lebergeschädigten, wird nach

unserem Dafürhalten noch obendrein für Alkoholmißbrauch entschädigt, von dem diese im Weinbau beschäftigten Arbeiter trotz Belehrung usw. nicht lassen wollen. Hier wird u. E. noch Volksvermögen bei den Entschädigungen falsch gelenkt. Es werden schlechte Gewohnheit und Trunksucht vielfach noch belohnt". — In ähnlich deutlicher ablehnender Form hatte sich seinerzeit auch Baader ausgesprochen — in gleicher ablehnender Form hatten sich mir gegenüber auch die meisten Ärzte des pfälzischen Weinbaugebietes geäußert.

Versicherungsrechtlich ist dazu noch zu sagen: Der Genuß von Haustrunk, auch bei der beruflichen Arbeit im Weinberg, ist in gleicher Weise wie das Einnehmen der Mahlzeiten usw. als eigenwirtschaftliche Tätigkeit anzusehen. Gesundheitsschäden, die dadurch entstehen, können daher *nicht* als Berufskrankheit im Sinne des Gesetzes angesehen werden. Ich müßte in diesem Zusammenhange auch auf ähnliche Rechte anderer Berufsgruppen hinweisen — z. B. auf die Bierbrauer oder Schnapsbrenner mit „Deputat" bzw. berufsgebundenem erhöhten Konsum dieser Produkte — auf die Arbeiter der Zigarren- und Zigarettenindustrie, bei denen infolge des wöchentlichen Deputats und der sonstigen Erleichterungen erfahrungsgemäß sehr viel geraucht wird usw. In Analogie mit den Winzern müßten dann wohl auch Magen- und Leberkrankheiten der Alkoholberufe, Herz- und Gefäßkrankheiten, insbesondere Lungenkrebs der Tabakberufe in die Liste der Berufskrankheiten aufgenommen und als solche berentet werden! Gleiches Recht für alle Versicherte!

Um nochmals auf den Weinbau zurückzukommen, so ist nach unseren Untersuchungen der ausschlaggebende Faktor für die schweren chronischen Arsenvergiftungen im Weinbau, insbesondere für die Entstehung der schweren Leberschäden und der Neubildungen in den Organen *die zusätzliche und hochgesteigerte Komponente Alkohol; es handelt sich hier um eine kombinierte Vergiftung durch Arsen und Alkohol, letzterer in hoher Dosis. Die „berufliche" Arsenaufnahme spielt hier nur eine untergeordnete, in vielen Fällen überhaupt keine Rolle!*

Die ärztlichen Gutachter dürften gut daran tun, diese ätiologischen Zusammenhänge in jedem Einzelfalle gründlich zu überprüfen. Aber auch die Spruchinstanzen müssen bei ihren Entscheidungen diese Erkenntnisse berücksichtigen. Manche Gutachten und Entscheidungen, die in letzter Zeit abgegeben worden waren, tragen diesen eindeutigen Tatsachen *nicht* Rechnung und bedürfen einer Korrektur!

Literatur

(Auswahl)

Baader, E. W.: Arsenvergiftungen bei der Schädlingsbekämpfung mit Flugzeugen. Med. Welt **1929**, Nr 36. Auch Samml. Vergiftungsf. — Bohnenkamp,

H.: Über chronische Arsenvergiftung. Int. Kongr. für Unfallmed. u. Berufskrkh. 1939, II, 1069. — Butzengeiger, K.: Über periphere Zirkulationsstörungen bei der chronischen Arsenvergiftung. Klin. Wschr. **1940**, Nr 22, S. 523. — Ärztl. Wschr. **1949**, 365. — Dtsch. Arch. klin. Med. **194**, 1 (1947). — Chwostek, F.: Zur Pathogenese der Lebercirrhose. Z. angew. Anat. **4** (1919). — Cougit: Ann. Hyg. publ. (Paris) (XX), 348 (1888). — Dörle u. Ziegler: Schädigungen bei der Rebschädlingsbekämpfung. Z. klin. Med. **112**, H. 1/2 (1929). Auch Samml. Vergiftungsf. — Fischler, F.: Arsen und Alkohol brauchbar zur Erzeugung einer experimentellen Cirrhose. Dtsch. Arch. klin. Med. **93**. — Die Entstehung der Lebercirrhose nach experimentellen und klinischen Gesichtspunkten. Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. **3** (1909). — Frohn, W.: Gewerbliche Arsenvergiftungen bei Winzern. Münch. med. Wschr. **1938**, Nr 42, 1630. — Guth, K.: Zur Frage der Arsenvergiftung in Weinbaugebieten. Gesundheitsführung **1939**, H. 2, 61. — Hadjioloff, Chr.: Die Blutbildveränderungen bei der chronischen Arsenvergiftung der Winzer in der Rheinpfalz. Dtsch. med. Wschr. **1940**, Nr 17, 459. — Zur Frage der Gefäßwandschädigung bei chronischer Arsenvergiftung. Clin. bulgar. **1941**, 257. — Zbl. Gew.-Hyg. **1941**. — Harren u. Heinlein: Klinische und anatomische Untersuchungen zur Frage der arsenbedingten Leberschädigungen der Winzer. Dtsch. Arch. klin. Med. 31—56 (1942); 429 (1943). — Holstein, E.: Pyramidenbahnerkrankungen bei der Bleivergiftung. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **2**, 680 (1931). — John: Arsenmelanose nur durch Weintrinken. Derm. Wschr. **1936**, 1241. — Koch, D.: Zur Klinik und versicherungsrechtlichen Bedeutung der Arsenvergiftung bei Winzern. Med. Welt **1943**, 233 bis 235. — Koetzing, K.: Chronische Arsenvergiftungen oder Periarteriitis nodosa? Samml. Vergiftungsf. **6**, 17 (1935). — Leinbrock, A., u. G. Peters: Kartoffelkäferbekämpfung mit Kalkarsen. Arch. klin. exp. Derm. **201**, 378 (1955). — Liebegott, G.: Pathologische Anatomie der chronischen Arsenvergiftung. Dtsch. med. Wschr. **1949**, 855. — Marquez: Ann. Hyg. publ. (Paris) (XXI), 74 (1888). — Moon, V. H.: Experimentelle Leberzirrhose und ihre Beziehungen zur Ätiologie der menschlichen Zirrhose. Klin. Wschr. **1934**, 1489, 1521. — Nutt, W. H., I. M. Beattie and R. I. Pye-Smith: Arsenic Cancer. Lancet 210, 282 (1913). — v. Pein: Samml. Vergiftungsf. 39 (1942). Hier weitere Literatur. — Pein, v., u. Baurhenn: Klin. Wschr. **1943**, 388. — Perry, K. M.: Diseases of the lung resulting from occupationals dusts other than silica. Thorax **1947**, 2, 91. — Pickardt, H.: Gewerbliche Arsenikstaub-Vergiftungen. Diss. Berlin 1930. — Pinto, S. S., and G. H. Gill: Gefährdung durch Arsenik in der Industrie. Industr. Med. Surg. **1953**, 281. — Probst, G.: Arsenvergiftung im Weinbau. Diss. München 1943. — Reinhart, K: Arsenschädigungen der deutschen Weinbauer, Küfer und Gastwirte. Schriftenreihe Arbeitsmed. Leipzig 1943, H. 20. — Rimbaud, G., Etienne u. Lisbonne: Polyneuritis und Nekrosen durch Kontakt mit arsenhaltigen Insektiziden. Bull. Soc. franç. Derm. Syph. **1955**, 60. — Rössing: Zur Frage der Leberschädigung, insbesondere der Leberzirrhose, nach Arsenvergiftung. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. 131 (1942). — Rohrbach, W.: Die Arsenvergiftung im Moselgebiet. Gesundheitsführung **1940**, 349. — Roth, F.: Über die chronische Arsenvergiftung der Moselwinzer usw. Z. Krebsforsch. **61**, 287 (1956). — Über die Spätfolgen des chronischen Arsenismus der Moselwinzer. Dtsch. med. Wschr. **1957**, 211. — Arsen-Leber-Tumoren. Z. Krebsforsch. **61**, 468 (1957). — Saupe, E.: Gewerbehygienische Untersuchungen an den Arbeitern der Arsenikhütten usw. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. 582 (1930). — Seyfried u. Kesztele: Chronische Arsenvergiftungen in den Weinbaugebieten der Ostmark. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **11**, 361 (1942). — Stöber, E.:

Experimentelle Untersuchungen zur Frage der chronischen Arsen-Leberschädigungen. Beitr. path. Anat. 367 (1936). — Straube, G.: Die Frühdiagnose der gewerblichen Arsenvergiftung. Dtsch. med. Wschr. **1939**, 334. — Arsenvergiftungen der Winzer. Samml. Vergiftungsf. C 54 (1939). — Symanski, H.: Akute Arsenvergiftung bei der Kartoffelkäfer-Bekämpfung. Samml. Vergiftungsf. 1 (1939). — Taeger, H.: Bleiarseniatvergiftungen im Weinbau. Zbl. Gew.-Hyg. **1942**, 161. — Chronische Arsenvergiftung nach beruflichem Weingenuß. Samml. Vergiftungsf. **13**, 201 (1943/44). — Chronische berufliche Arsenvergiftung eines Küfers. Samml. Vergiftungsf. **13**, 29 (1943/44). — Uhlenhuth, Ziegler u. Heger: Über Arsenvergiftungen im Weinbaugebiet (Kaiserstuhlkrankheit). Ref. Dtsch. klin. Wschr. **1934**, Nr 47. — Vidal, J.: Hydropigenes Syndrom hepatischen Ursprungs bei einer gewerblichen Arsenvergiftung. Samml. Vergiftungsf. **13**, 223 (1943/44). — Wolkow: Über das Verhalten der Leber bei der Arsenvergiftung. Virchows Arch. path. Anat. 477 (1893). — Zimmermann, E., u. E. Remy: Untersuchung über die Bedeutung des Alkoholismus für die Entstehung einer Arsenvergiftung. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **7**, 486 (1937).

Prof. Dr. med. habil. Frz. Koelsch,
Ministerialrat i. R., Erlangen, Badstr. 19

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 16, S. 439—458 (1958)

Aus der Inneren Abteilung des Knappschaftskrankenhauses Recklinghausen
(Chefarzt: Privatdozent Dr. M. Carstens)

Beiträge zur Pathophysiologie der Staublungenkrankheit im Bergbau

II. Mitteilung

Der Geltungsbereich der Sollwerte nach Knipping, Valentin, Venrath und Baldwin, Cournand, Richards und die dynamischen Lungenwerte von gesunden Bergleuten, Emphysembronchitikern und Silikosekranken

Von

M. Carstens, O. Brinkmann, H. J. Lange, A. Meisterernst und H. Schlicht, Recklinghausen

Mit 9 Textabbildungen

(Eingegangen am 20. Dezember 1957)

Die bereits beschriebene Untersuchungsreihe von 1000 Bergleuten setzte sich zusammen aus 743 voll einsatzfähigen Untertagearbeitern, 100 Emphysembronchitikern, 62 Silikosekranken und 95 Herz- und Kreislaufgeschädigten. Der Begriff der Arbeitsfähigkeit schließt nicht unbedingt geringfügige gesundheitliche Störungen aus. Da wir unsere Aufgabe darin sehen, den gesunden Bergmann dem respiratorisch geschädigten gegenüberzustellen, haben wir aus der Gruppe der 743 Arbeitsfähigen sämtliche Fälle auch mit geringen bronchitischen und silikotischen Befunden eliminiert und den entsprechenden Unterabteilungen zugerechnet. Wir finden also unter den „Bronchitikern" ältere invalide und kranke Emphysembronchitiker und auch jugendliche Bergleute mit unter Umständen vereinzelten bronchitischen Geräuschen, über deren Wert oder Bedeutungslosigkeit heute diskutiert wird. Unter den Silikosekranken finden wir alle Silikosegrade von I—III mit und ohne Emphysembronchitis. Wir verzichten auf weitere Unterteilung und stellen nunmehr den Gesunden die Bronchitiker und Silikosekranken im weitesten Sinne gegenüber. Entsprechend setzt sich jetzt unsere Untersuchungsreihe zusammen aus: 459 Gesunden, 279 Bronchitikern und Emphysembronchitikern, 167 Silikosekranken I.—III. Grades (mit und ohne Emphysembronchitis). (Die 95 Herz- und Kreislaufgeschädigten lassen wir zunächst unbesprochen, da in erster Linie unser Studium den Lungenfunktionen gilt.)

Es erscheint uns wichtig, die dynamischen Lungenfunktionsteste der gesunden Bergleute zuerst mit denen der übrigen Bevölkerung zu vergleichen, was über die „Sollwerte" möglich ist, von denen in der Literatur mehr als 30 Systeme bekannt sind. Wir stützten uns in der früheren

Abhandlung auf die Werte der Knippingschen Schule und unterbauen nun deren Gültigkeit durch einen Vergleich mit den Sollwerten der amerikanischen Wissenschaftler Baldwin, Cournand, Richards, womit wir die Bedeutung der Frage nach einem wirklichen Repräsentativ unserer Bevölkerung herausstellen.

Knipping u. Mitarb. gingen bei der Errechnung ihrer Sollwerte, die in Wirklichkeit Mindestwerte sind, vom Grundumsatz aus und berücksichtigten damit Größe, Gewicht, Alter und Geschlecht (Bolt 1956). Die amerikanischen Autoren beachten ebenfalls Geschlecht und Alter und erfassen Größe und Gewicht über die Körperoberfläche (Baldwin, Cournand, Richards 1948). Für 300 beliebige AGW unserer Bergleute errechneten wir die Sollwerte nach den Angaben beider Schulen und trugen diese ins Diagramm 1 ein. Die amerikanischen Werte liegen im Schnitt 30—40 Liter höher als die Knippings u. Mitarb. Die nunmehr aufgelegten Istwerte (Diagramm 2) erreichen vereinzelt bei jungen Bergleuten die amerikanischen Größen, während die deutschen Sollwerte bis zum 4. Lebensjahrzehnt leicht übertroffen werden. Im späteren Leben werden von Bergleuten auch die Sollwerte der Knippingschen Schule unterboten. Letztere sind physiologischer, da die der amerikanischen Wissenschaftler selbst von jugendlichen Schwerstarbeitern nicht mit genügender Regelmäßigkeit erreicht werden. Die Analyse der die Sollwerte bestimmenden Faktoren (Größe, Gewicht, Alter) führt beim Vergleich beider Gruppen zu folgenden Ergebnissen:

1. Die Ausgangswerte der Amerikaner liegen primär weit über denen der Deutschen.

2. Veränderungen von Größe, Alter und Gewicht wirken sich überdies in der Formel der amerikanischen Wissenschaftler stärker aus als in der der Knippingschen Schule.

3. Offensichtlich gehen Baldwin, Cournand, Richards von Grundwerten aus, die für unsere Bevölkerung keine breite Geltung haben (s. Diagramme 3—5).

Nach diesen Feststellungen sehen wir in den Sollwerten nach Knipping, Valentin, Venrath für unsere breite Bevölkerung gültige Größen, was zum Vergleich mit den Istwerten gesunder und kranker Bergleute berechtigt.

Aus der Tabelle 1 ist ersichtlich, daß die Zahl der Gesunden vom 40 Lebensjahr an rapid abnimmt. Die Bronchitiker und Silikosekranken dagegen werden mit höherem Alter häufiger — die Silikosekranken treten überhaupt erst im 4. Jahrzehnt auf, und zwar mit der geringen Zahl von 11, so daß ihre Testwerte in dieser Altersklasse nur einen geringen Aussagewert haben, wobei es sich zufälligerweise um überdurchschnittlich respiratorisch Leistungsfähige handelt. Die Prozente der Fallzahlen in den einzelnen Gruppen vor und nach dem 40. Lebensjahr stehen in folgendem Verhältnis zueinander: 1. Gesunde 65:35%; 2. Bronchitiker 35:65%; 3. Silikosekranke 7:93%.

Die Fälle der verschiedenen Gruppen treten also in jüngeren und älteren Jahren zahlenmäßig recht unterschiedlich auf. Die Häufigkeitsdifferenzen der Gruppen untereinander sind signifikant. (Bezüglich der mathematisch-statistischen Methodik verweisen wir auf die ausführliche Darstellung in unserer I. Mitteilung. Die Signifikanzprüfung

Tabelle 1*. *Fallzahl, Durchschnittslebens- und -berufsalter in den einzelnen Gruppen nach Jahrzehnten*

		Jahrzehnt				
		bis 29	30—39	40—49	über 50	alle
Gesunde	Fallzahl	155	143	93	68	459
	Durchschnittslebensalter	24 ± 3,81 ± 0,31	34 ± 2,59 ± 0,22	45 ± 2,97 ± 0,31	54 ± 3,67 ± 0,45	36 ± 11,30 ± 0,53
	Durchschnittsberufsalter	5 ± 3,16 ± 0,25	8 ± 5,05 ± 0,42	16 ± 8,50 ± 0,88	26 ± 10,84 ± 1,31	12 ± 9,76 ± 0,46
Bronchitiker	Fallzahl	38	61	81	99	279
	Durchschnittslebensalter	25 ± 3,08 ± 0,50	35 ± 2,89 ± 0,37	46 ± 2,74 ± 0,30	54 ± 2,98 ± 0,30	44 ± 10,60 ± 0,63
	Durchschnittsberufsalter	6 ± 3,00 ± 0,49	10 ± 5,26 ± 0,67	20 ± 9,06 ± 1,01	28 ± 10,66 ± 1,07	18 ± 11,82 ± 0,71
Silikosekranke	Fallzahl	0	11	35	121	167
	Durchschnittslebensalter	—	35 ± 2,78 ± 0,84	47 ± 2,32 ± 0,39	56 ± 4,36 ± 0,40	52 ± 7,05 ± 0,55
	Durchschnittsberufsalter		14 ± 4,52 ± 1,36	24 ± 6,18 ± 1,04	32 ± 5,74 ± 0,52	29 ± 7,68 ± 0,59

* Zu jedem Durchschnittswert in den Tabellen sind die Standardabweichung sowie die „Standardabweichung des Mittelwertes" angegeben.

von Häufigkeitsdifferenzen im Rahmen dieser Arbeit erfolgte mit Hilfe der graphischen Tafeln von Koller.) Die gesunden Bergleute konzentrieren sich offenbar in den jüngeren Jahren, während ihre Reihen im 5. und 6. Jahrzehnt schon deutlich gelichtet sind, in jenem Lebensabschnitt also, in dem die Bronchitiker und Silikosekranken zahlenmäßig hervortreten. Die Diagramme 7 und 8 zeigen bildhaft, wie die Gesunden mit dem Berufsalter abnehmen, im Gegensatz zu den beiden anderen Gruppen. Emphysembronchitis und Silikose benötigen, was längst bekannt ist, eine jahrelange Entwicklung, besonders dann, wenn man den Begriff der „Emphysembronchitis" genauer umreißt und auf klare Befunde beschränkt. Mit dieser Aufgabe wird sich eine spätere Studie befassen. Entsprechend dieser zeitlichen Entwicklung nimmt das Durchschnittsalter von Gruppe zu Gruppe zu, im tatsächlichen Verhältnis

von 36:44:52. Die Gesunden sind signifikant jünger als die Silikosekranken und auch die Bronchitiker. Signifikant nimmt auch das Berufsalter zu bei einem Durchschnitt von 12:18:29 Berufsjahren unter Tage. Zweifellos sind höheres Lebensalter und vor allem die längere Untertagetätigkeit Mitursachen der niedrigen Lungentestwerte bei Bronchitikern und Silikosekranken neben der Wirkung der jeweiligen Krankheit. Die Altersunterschiede treten in den einzelnen Jahrzehnten nicht so deutlich hervor wie nach dem Gesamtdurchschnitt zu erwarten wäre. Offensichtlich sind die erheblichen Differenzen im Gesamtschnitt bedingt durch die Konzentration der Gesunden in den jungen Jahren, die der Kranken im höheren Alter.

Die Soll-AGW, direkten und indirekten AGW, AST von Gesunden, Bronchitikern und Silikosekranken I.—III. Grades nach Jahrzehnten und total sind aus Tabelle 2 zu ersehen.

AST und AGW stehen in einem festen linearen Verhältnis zueinander. Die Umrechnung des AST in den indirekten AGW stellt eine Koordinatentransformation dar, durch die der Vergleich des AST mit dem Soll-AGW ermöglicht wird. Die am gesamten Material ermittelte Regressionsgleichung (Umrechnungsformel des AST in den indirekten AGW) wurde im 2. Streuungsdiagramm unserer 1. Mitteilung graphisch dargestellt. Diese Formel haben wir für die einzelnen Altersklassen in den Untergruppen in der Weise modifiziert, daß jeweils verschiedene Multiplikatoren (Regressionskoeffizienten) errechnet wurden. Auf diese Weise können wir unsere AST-Werte über den indirekten AGW zum Vergleich mit dem Soll-AGW heranziehen, wodurch die Aussagemöglichkeit unserer Resultate gesteigert wurde.

Die dynamischen Lungenwerte der gesunden Bergleute liegen bis zum 40. Lebensjahr über den Sollwerten, später unter der Norm. Im 5. Jahrzehnt unterschreitet der direkte AGW den Sollwert um 5 Liter, im späteren Alter um 10 Liter. Aus der Tabelle wird ersichtlich, daß *der gesunde Bergmann ganz allgemein vom 5. Jahrzehnt ab erhebliche Lungenreserven einbüßt.* Die Unterschiede zwischen Untertagearbeitern und der übrigen Bevölkerung sind nicht zu übersehen. Wir stellen beim *gesunden* Bergmann in etwas abgeschwächter Form die gleiche Entwicklung wie beim Emphysembronchitiker und Silikosekranken fest. Die Durchschnittswerte des direkten AGW von Gesunden, Bronchitikern und Silikosekranken jenseits des 50. Lebensjahres betragen 56—51—44 Liter bei einem Sollwert von etwa 66 Litern in allen Gruppen. Nach unseren Berechnungen sind die Differenzen zwischen indirektem AGW und Soll-AGW in den Altersklassen der über 50jährigen Gesunden signifikant, beim direkten AGW signifikant mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,7%. Überraschend ist der Gesamtdurchschnitt aller Altersklassen in den 3 Gruppen: 82—66—47 Liter bei einem Sollwert der Gesunden

Tabelle 2. *Soll-AGW, direkter und indirekter AGW, AST von Gesunden (Ge), Bronchitikern (Br) und Silikosekranken I.—III. Grades (Si) nach Jahrzehnten und total*

Lebensjahrzehnt	Untergruppen	Soll-AGW in Litern	Direkter AGW in Litern	Indirekter AGW in Litern	AST in cm^3
bis 29	Ge	87 ± 12,65 ± 1,02	90 ± 23,92 ± 2,18	90,23 ± 15,38 ± 1,23	3532 ± 665,13 ± 53,42
	Br	87 ± 6,75 ± 1,10	95 ± 24,97 ± 5,00	95,21 ± 16,55 ± 2,68	3232 ± 616,85 ± 100,07
	Si	—	—	—	—
30—39	Ge	85 ± 10,34 ± 0,86	87 ± 26,34 ± 2,76	86,94 ± 15,97 ± 1,33	3181 ± 648,30 ± 54,22
	Br	84 ± 8,21 ± 1,05	79 ± 24,64 ± 4,22	78,64 ± 19,30 ± 2,46	2903 ± 799,12 ± 102,32
	Si	86 ± 8,28 ± 2,50	94 ± 32,04 ± 16,02	94,02 ± 20,88 ± 6,28	3064 ± 748,40 ± 225,63
40—49	Ge	79 ± 8,11 ± 0,84	74 ± 24,79 ± 3,58	73,80 ± 14,30 ± 1,48	2696 ± 591,27 ± 61,31
	Br	76 ± 9,17 ± 1,02	56 ± 22,80 ± 3,52	55,91 ± 15,58 ± 1,73	2193 ± 721,04 ± 80,12
	Si	77 ± 8,71 ± 1,47	47 ± 18,57 ± 5,14	47,06 ± 11,73 ± 1,98	2251 ± 685,85 ± 115,93
über 50	Ge	66 ± 8,68 ± 1,05	56 ± 23,72 ± 3,66	55,87 ± 12,92 ± 1,58	2126 ± 581,64 ± 70,54
	Br	66 ± 7,35 ± 0,74	51 ± 20,71 ± 2,84	51,43 ± 15,92 ± 1,61	1863 ± 691,02 ± 69,45
	Si	65 ± 7,35 ± 0,67	44 ± 18,10 ± 2,04	44,28 ± 12,27 ± 1,11	1834 ± 629,05 ± 57,19
Alle	Ge	81 ± 12,69 ± 0,59	82 ± 27,38 ± 1,58	81,96 ± 19,17 ± 0,90	3045 ± 796,80 ± 37,19
	Br	76 ± 11,47 ± 0,69	66 ± 28,11 ± 2,26	65,72 ± 21,21 ± 1,27	2372 ± 879,80 ± 52,67
	Si	69 ± 10,28 ± 0,80	47 ± 21,05 ± 2,15	46,70 ± 13,83 ± 1,07	2002 ± 725,40 ± 56,13

von 81 Litern! Im Gesamtschnitt also überschreitet sogar der gesunde Bergmann seinen Sollwert um 1 Liter. Diese Tatsache wird nur dadurch verständlich, daß 65% der gesunden Bergleute im Alter von 16 bis 40 Jahren gezählt werden, in einer Lebensperiode, in der die Ist-Werte der trainierten und schwerstarbeitenden Männer über den Sollwerten liegen, was in der Gesamtrechnung den schweren Abfall der Atemreserven von nur 35% der Männer jenseits des 40. Lebensjahres kompensiert. Auf der anderen Seite gleichen 35% jugendliche Bronchitiker mit relativ hohen Lungentestwerten die Ausfälle der 65 zum Teil fortgeschrittenen Emphysembronchitiker jenseits des 40. Lebensjahres verständlicherweise nicht aus.

Uns interessiert die Frage, ob man in der Gruppe der Gesunden einen Zusammenhang zwischen Berufsalter und Abnahme der Werte beweisen kann, wie das für die Gesamtheit aller Fälle möglich war (I. Mitteilung).

Wir sind dieser Frage mit Hilfe der partiellen Korrelation nachgegangen und konnten bei Prüfung in verschiedenen Gruppierungen bei den Gesunden das Vorliegen eines solchen Zusammenhanges aufdecken. Unter Berücksichtigung der Aussagen in der I. Mitteilung kommen wir zusammenfassend zu folgenden Feststellungen.

A. Der Zusammenhang zwischen wachsendem Berufsalter unter Tage und Abnahme der dynamischen Werte (bei konstantem Lebensalter) ist fester als zwischen wachsendem Lebensalter und Abnahme der Werte (bei konstantem Berufsalter unter Tage):

1. Bei allen Fällen bezüglich des direkten AGW (I. Mitteilung).
2. Bei allen 40—49jährigen bezüglich des AST (I. Mitteilung).
3. Bei den Gesunden bezüglich des direkten AGW.
4. Bei den Gesunden mit einer Untertagetätigkeit von 1—24 Jahren bezüglich des direkten AGW.

B. Es besteht ein gesicherter Zusammenhang zwischen wachsendem Berufsalter unter Tage und Abnahme der Werte (bei konstantem Lebensalter):

1. Bei allen Fällen mit einer Untertagetätigkeit von 1—24 Jahren bezüglich des AST (I. Mitteilung).
2. Bei den Gesunden bezüglich des AST.
3. Bei den Gesunden mit einer Untertagetätigkeit von 1—24 Jahren bezüglich des AST.

Damit dürfte der Beweis erbracht sein, daß die Abnahme der dynamischen Werte bei Bergleuten unter das Niveau der Durchschnittsbevölkerung in Abhängigkeit von beruflichen Faktoren steht. Interessanterweise stellten wir diese Berufsabhängigkeit in der Gruppe der Bronchitiker nicht fest. Das ist darauf zurückzuführen, daß wir, wie schon erwähnt, in dieser Gruppe neben alten Emphysembronchitikern mit schlechten Werten auch jugendliche Männer mit unbeträchtlichen Erscheinungen eingereiht haben, die überdurchschnittliche Werte aufweisen. Es besteht somit in dieser Gruppe eine starke Altersabhängigkeit, welche die Berufsaltersabhängigkeit nicht signifikant in Erscheinung treten läßt. In der Gruppe der Silikosefälle erübrigt sich eine partielle Korrelationsberechnung zwischen Lebensalter, Berufsalter und Abnahme der dynamischen Werte, da diese Fälle bei uns alle in relativ kleinen Berufs- und Lebensaltersabschnitten konzentriert liegen.

Auffällig ist bei Betrachtung der Streuungsdiagramme, daß bereits in den ersten 24 Berufsjahren eine erhebliche Tendenz zum Sinken der Werte besteht (s. Tabelle der Abhängigkeitsmaße, Streuungsdiagramme und Tabellenband).

So scheint uns der geradezu gesetzmäßige Verschleiß auch der gesunden Untertagearbeiter die wesentlichste Erkenntnis dieser Untersuchung zu sein. Die Fortentwicklung zum invalidisierenden Emphysem — mit und ohne gravierende Wirkung einer zusätzlichen Silikose — scheint für viele noch „gesunde" Bergleute, abgesehen von anlagebedingten Faktoren, nur eine Frage der Zeit zu sein, offenbar in direkter Abhängigkeit vom wachsenden Arbeitsalter. Bronchitiker und Silikosekranke, die ja in unserer Reihe allein die Kranken und Invaliden führen, weisen statistisch gesichert ein höheres Durchschnittsarbeitsalter auf als die Gesunden.

Die Atemgrenzwerte also der über 50 Jahre alten Bergleute liegen beachtlich unter den Sollwerten: Gesunde um 15%, Bronchitiker um 23%, Silikosekranke um 33%. Der Gesamtdurchschnitt erreicht bei den Gesunden — wie bereits beschrieben — die Norm, die im Gegensatz dazu von Bronchitikern mit 15%, von Silikosekranken mit 35% unterschritten wird. Das besagt, daß die Bergleute in einem nicht beachteten Ausmaß über die Minderung der Lungenreserven auf das invalidisierende Emphysem mit oder ohne Bronchitis — primär oder sekundär — zusteuern, was am Ende der Entwicklung auch die statistischen Berichte der Knappschaft, Invaliden- und Angestelltenversicherung erkennen lassen. Wir vergleichen kurz die einzelnen Gruppen vom Jahrgang 1955.

Der schwere Bergmannsberuf zwingt zweifellos zur Auslese. Nur gesunde und kräftige Männer sind den Belastungen gewachsen und nicht anlagebedingte Schwächlinge nach dieser oder jener Richtung. Nicht zufällig sind die Bergleute signifikant weniger an Lungentuberkulose erkrankt als die übrigen Männer, im Schnitt erreichen sie insgesamt allenfalls ein Drittel der werktätigen und angestellten Männer, selbst unter Berücksichtigung der zahlenmäßig unbedeutenden Silikotuberkulose. So erscheint das Emphysembronchitisverhältnis zwischen den einzelnen Gruppen (s. Tabelle 3) von 27:14:10:8 von vornherein in einem anderen Licht. Dabei ist

Tabelle 3. *Rentenzugänge der einzelnen Versicherungen*

Invalidisierungsleiden	Knappschaftsteilrente = 12207 Zugänge		Knappschaftsvollrente = 25584 Zugänge		Invalidenversicherung = 77070 Männer		Angestelltenversicherung = 28407 Männer	
	Fallzahl	%	Fallzahl	%	Fallzahl	%	Fallzahl	%
Silikose ohne Tbc . .	1170	9,59	2758	10,78	—	—	—	—
Silikotuberkulose . .	51	0,42	211	0,83	—	—	—	—
Lungentuberkulose .	210	1,72	972	3,80	7538	9,8	2655	9,3
Emphysembronchitis	3259	26,70	3548	13,87	7893	10,2	2308	8,1

mit allem Nachdruck zu unterstreichen, daß die knappschaftliche Statistik der wahren Situation nicht gerecht wird. Wenn auch das Verhältnis zwischen Knappschaftsvollrentnern, Invaliden- und Angestelltenversicherten genau 13,87:10,2:8,1 beträgt und die Differenzen mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,27% signifikant sind, so kann man von der pathophysiologischen Seite her den Abfall der Knappschafts- und Vollrentner von 26,7% auf 13,87% keinesfalls erklären.

Die Ursache finden wir allein in der Art der statistischen Erhebung durch die Knappschaft. Bei den Vollrentnern finden sich unter 25584 Zugängen 7799 Männer mit Erreichung der Altersgrenze, die weder bei den Knappschaftsrentnern, noch bei den andern Gruppen geführt werden. Bei ihnen und den zahlenmäßig stärker vertretenen Silikosekranken (1170:2758) wird die Emphysembronchitis statistisch nicht mehr erfaßt. Diese Fehler verschieben das tatsächliche Erkrankungsverhältnis sehr beachtlich.

Von noch größerer Bedeutung scheint uns folgende Feststellung zu sein: geht man von der Annahme aus, daß berufliche Faktoren bei der Entstehung der Emphysembronchitis kausal zu werten sind, dann müssen die wirlich belasteten Untertagearbeiter statistisch getrennt erfaßt werden, was nicht der Fall ist. Bei dem sich erst in Jahren entwickelnden Krankheitsbild nahmen wir auf Grund früherer Studien (Carstens, 1956) an, daß eine kausal zu wertende Belastung erst bei einer ununterbrochenen bergmännischen Tätigkeit von 10 Jahren aufwärts vorliegt. Es war nun wichtig festzustellen, wieviel Prozent der Knappschaftsversicherten diese Bedingungen erfüllen. Das ist möglich über die Rentenfälle mit „Leistungszuschlag", den ein Bergmann dann erhält, wenn er mehr als 10 Jahre Gedingearbeiten oder bergmännisch gleichgestellte Arbeiten verrichtet hat. Am 31. 12. 56 betrug die Anzahl der Rentenfälle bei der westdeutschen Gesamtknappschaft 247218, davon erhielten Leistungszuschlag 98150 Arbeiter und 5371 Angestellte (Steiger usw.), was einem Prozentsatz von 41,87 entspricht. Bei den Knappschaftsteilrenten beträgt auf Bundesebene die Prozentzahl 63,53. Man wird sagen können, daß nur ungefähr die Hälfte aller Knappschaftsrentner 10 Jahre und mehr unter Tage unter erschwerten Bedingungen tätig waren. Es besteht kein Zweifel, daß bei getrennter Erfassung dieser Knappschaftsversicherten die Emphysembronchitis in einem wesentlich höheren, aber noch nicht exakt zu nennenden Prozentsatz hervortreten würde. Wir werden diesen wichtigen Fragen weiterhin nachgehen. Soviel scheint uns aber gesichert zu sein, daß ein rein konstitutionell bedingtes Emphysem im Bergbau keine Rolle spielt, während auf der anderen Seite berufliche Faktoren bei der Abnahme der dynamischen Lungenfunktionswerte mathematisch-statistisch gesichert wirksam werden und daß die von uns angenommene Mindestzeit von 10 Jahren den tatsächlichen Verhältnissen gerecht wird: Die dynamischen Lungenwerte der gesunden Bergleute nehmen ganz beachtlich im 5. Jahrzehnt ab, im Durchschnittsarbeitsalter also von 15 Jahren (s. Tabelle 1 und 2).

Wir glauben damit den Nachweis erbracht zu haben, daß der von uns beschriebene gesetzmäßige Abbau der Lungenreserven von Bergleuten durch das ungemein häufige Emphysem — mit oder ohne Bronchitis — von den statistischen Ergebnissen der Invalidenversicherung bestätigt wird. Anlage- und altersbedingte Faktoren können unmöglich nach dem zeitlichen Verlauf und der Lebensgeschichte der Bergleute die entscheidende Rolle spielen, wie bisher angenommen wurde. Auch die Silikose kann nicht *der* ursächliche Faktor sein, da sie zahlenmäßig die Emphysembronchitis niemals erreicht.

Zu Abb. 1: 300 beliebige direkte AGW unserer Bergleute wurden erfaßt und die dazu gehörigen Sollwerte nach den Formeln beider Schulen errechnet und eingetragen. Knipping u. Mitarb. gehen vom Grundumsatz aus und berücksichtigen damit Größe, Gewicht, Alter und Geschlecht. Ihre Werte (Punkte) liegen signifikant unter denen der Amerikaner (Kreuze). Diese berücksichtigen ebenfalls Geschlecht und Alter, Größe und Gewicht, aber über die Körperoberfläche.

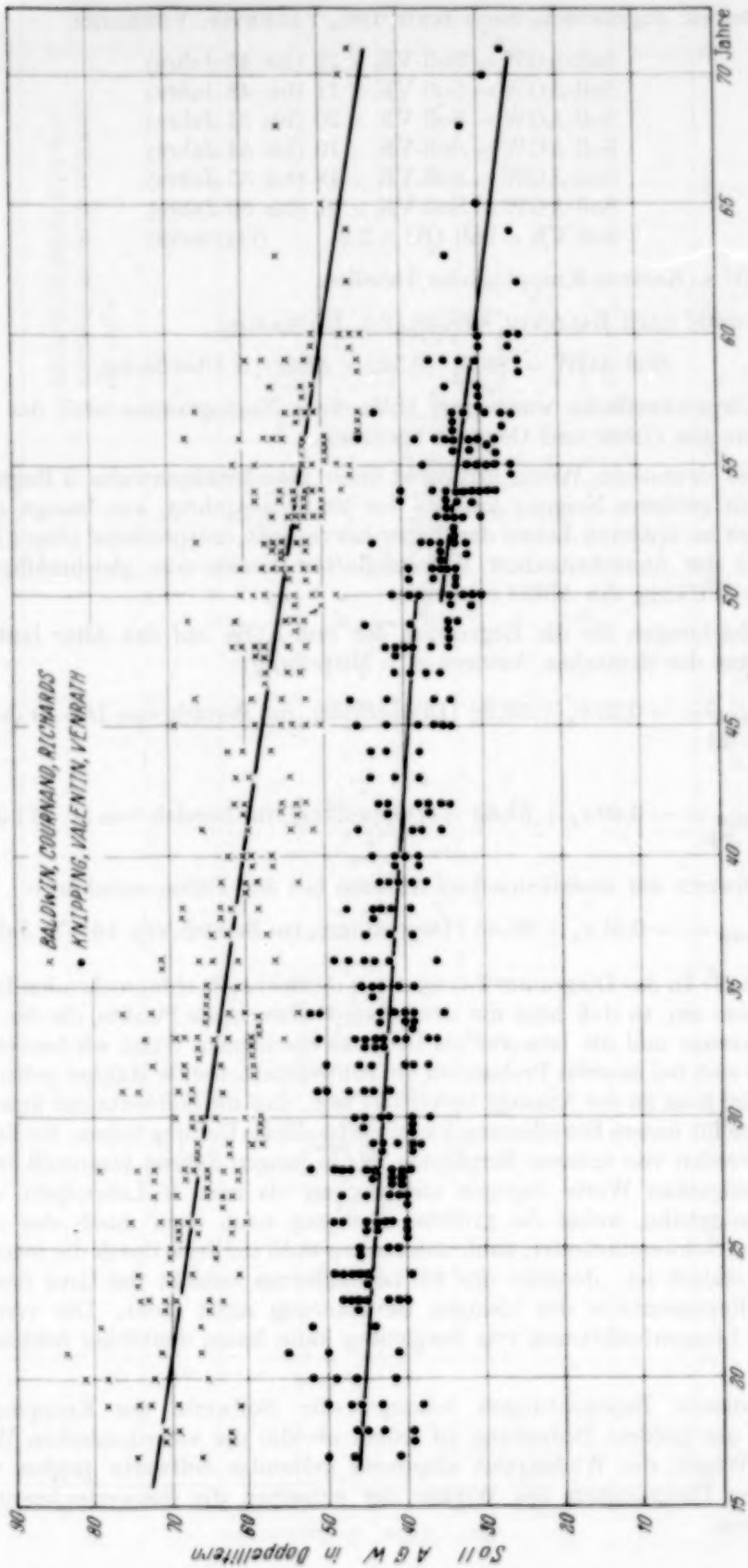

Abb. 1. Die Sollwerte nach KNIPPING, VALENTIN, VENRATH und BALDWIN, COURNAND, RICHARDS

Die Berechnungsformeln nach Knipping, Valentin, Venrath:

Soll-AGW = Soll-VK × 22 (bis 45 Jahre)
Soll-AGW = Soll-VK × 21 (bis 48 Jahre)
Soll-AGW = Soll-VK × 20 (bis 51 Jahre)
Soll-AGW = Soll-VK × 19 (bis 54 Jahre)
Soll-AGW = Soll-VK × 18 (bis 57 Jahre)
Soll-AGW = Soll-VK × 17 (bis 60 Jahre)
Soll-VK = Soll-GU × 2,3 (Gaubatz)

Soll-GU s. Kestner-Knippingsche Tabellen.

Die Formel nach Baldwin, Cournand, Richards:

$$\text{Soll-AGW} = [86{,}5 - (0{,}522 \times \text{Alter})] \times \text{Oberfläche}.$$

Die Körperoberfläche wurde mit Hilfe eines Nomogramms nach der Formel von Dubois aus Größe und Gewicht bestimmt.

Für die deutschen Werte errechnet man zweckmäßigerweise 2 Regressionsgeraden mit größerer Neigung jenseits des 50. Lebensjahres, was besagt, daß der Altersfaktor im späteren Leben deutlicher hervortritt, entsprechend obiger Formel. Die Werte der amerikanischen Wissenschaftler lassen eine gleichmäßige, aber intensivere Wirkung des Alters erkennen.

Die Gleichungen für die Regression der Soll-AGW auf das Alter lauten (für die Sollwerte der deutschen Autoren s. I. Mitteilung):

$$Y_{\substack{\text{SAGW} \\ 16-49}} = -0{,}25\,x_A + 50{,}28 \text{ (Doppelliter), im Bereich von 16—49 Jahren}$$

und

$$Y_{\substack{\text{SAGW} \\ 50-71}} = -0{,}40\,x_A + 54{,}65 + \text{(Doppelliter), im Bereich von 50—71 Jahren.}$$

für die Sollwerte der amerikanischen Autoren (an 300 Fällen errechnet):

$$Y_{\text{SAGW}} = -0{,}51\,x_A + 80{,}55 \text{ (Doppelliter), im Bereich von 16—71 Jahren.}$$

Zu Abb. 2: In das Diagramm 1 trugen wir nunmehr die entsprechenden Istwerte der Bergleute ein, so daß jetzt die deutschen Sollwerte als Punkte, die der Amerikaner als Kreuze und die Istwerte als Dreiecke erscheinen. Wenn wir berücksichtigen, daß es sich bei unseren Probanden um schwerstarbeitende Männer jeden Alters handelt, wird man zu der Aussage berechtigt sein, daß die Sollwerte der amerikanischen Schule für unsere Bevölkerung kaum verbindliche Geltung haben. Sie liegen zu hoch und werden von unseren Bergleuten nur in jungen Jahren vereinzelt erreicht. Die Knippingschen Werte dagegen entsprechen bis zum 35. Lebensjahr unserer Untersuchungsreihe, wobei die größere Streuung nach oben durch das enorme Training der Schwerstarbeiter, nach unten aber wohl teilweise durch die mangelnde Mitarbeit, erklärt ist. Jenseits des 45. Lebensjahres erreicht das Gros der Bergleute das Repräsentativ der hiesigen Bevölkerung nicht mehr. Der vermehrte Abbau der Lungenfunktionen von Bergleuten kann kaum deutlicher demonstriert werden.

Nach diesen Beobachtungen scheinen die Sollwerte der Knippingschen Schule für uns größere Bedeutung zu haben als die der amerikanischen Wissenschaftler. Wegen der Wichtigkeit allgemein geltender Sollwerte prüfen wir in den weiteren Diagrammen das Wirken der einzelnen die Sollwerte bestimmenden Faktoren.

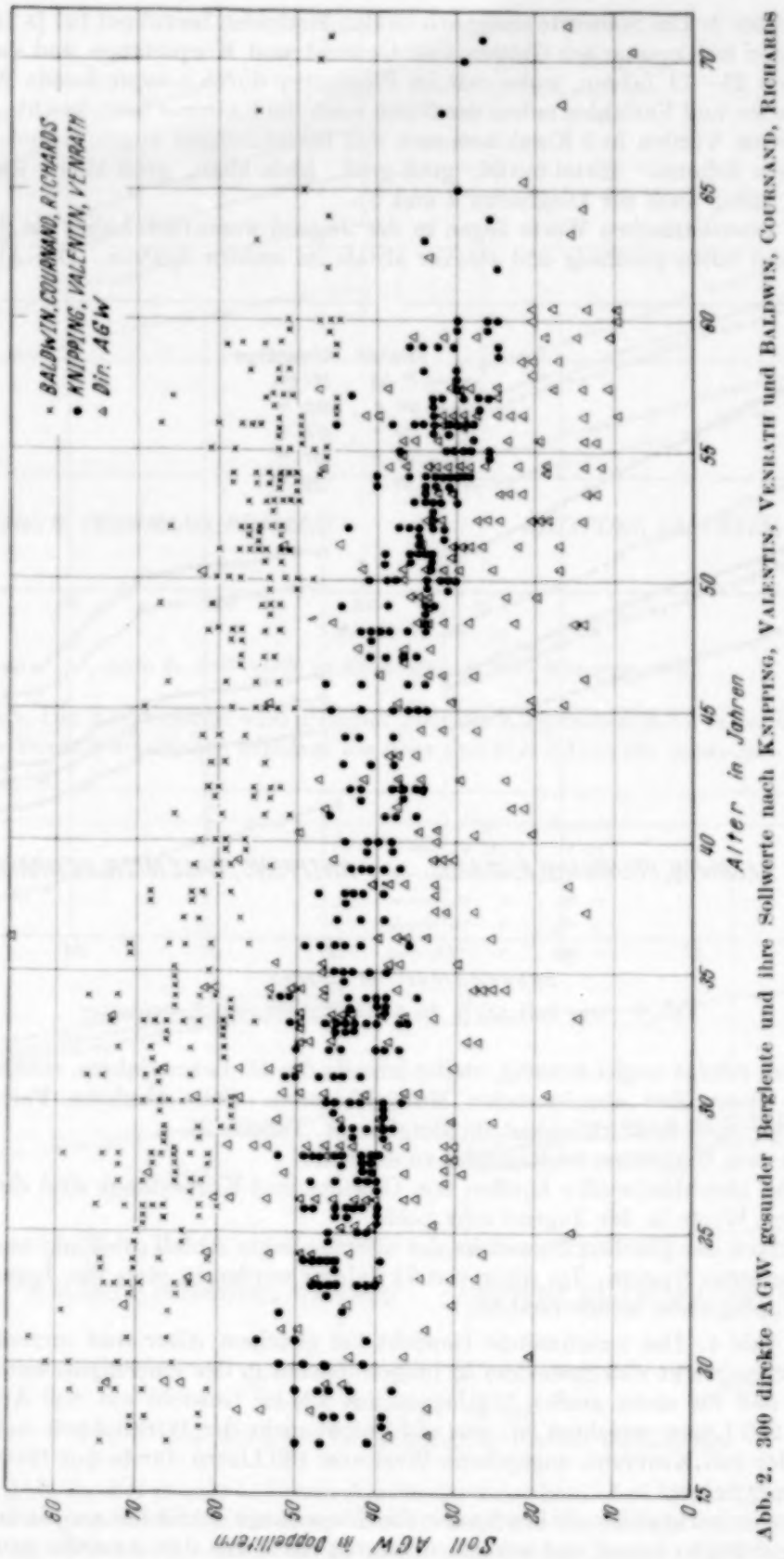

Abb. 2. 300 direkte AGW gesunder Bergleute und ihre Sollwerte nach KNIPPING, VALENTIN, VENRATH und BALDWIN, COURNAND, RICHARDS

Zu Abb. 3: Die Sollwerte sind nach beiden Methoden berechnet für je 14 fiktive Probanden mit konstanten Größen von Gewicht und Körperlänge und variablem Alter von 21—71 Jahren, wobei wir im Phaenotyp durch entsprechende Wahl der Konstanten und Variablen neben der Norm auch die Extreme berücksichtigen. Die Konstanten wurden in 5 Kombinationen den Berechnungen zugrunde gelegt nach folgendem Schema: mittel-mittel, groß-groß, klein-klein, groß-klein, klein-groß (analog gültig auch für Diagramm 4 und 5).

Die amerikanischen Werte liegen in der Jugend wesentlich höher als die deutschen und fallen gradlinig und stärker ab als im andern System. Der Abfall bei

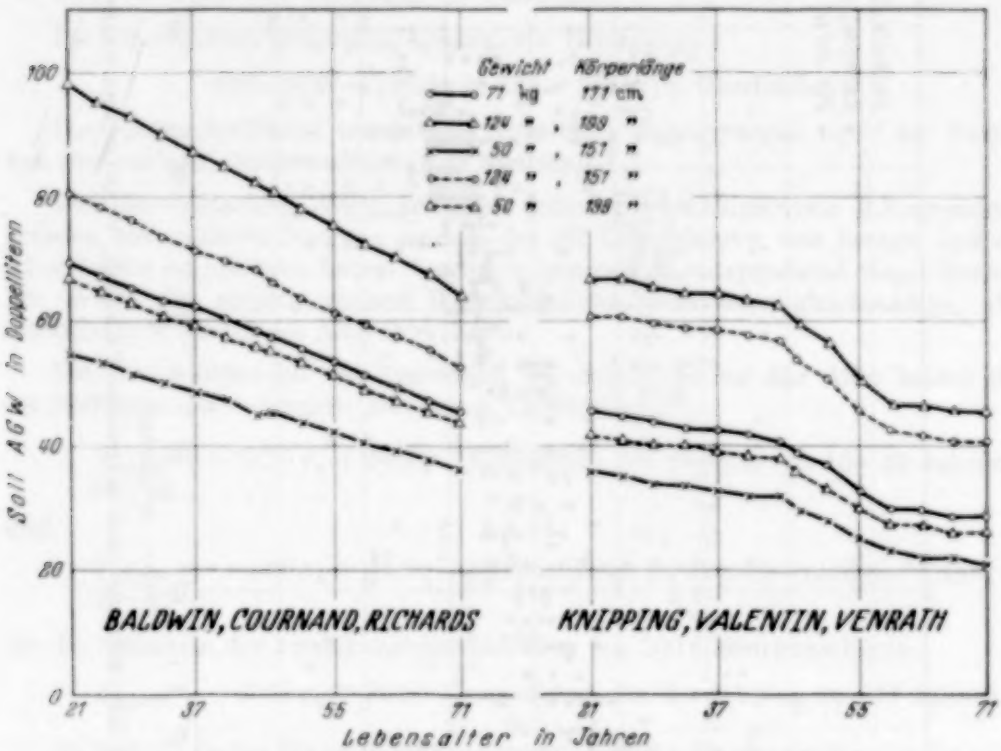

Abb. 3. Der Soll-AGW in Abhängigkeit vom Lebensalter

KNIPPING erfolgt ungleichmäßig, steiler jenseits des 45. Lebensjahres, entsprechend den in dieser Zeit abnehmenden Multiplikatoren. Sehr ähnliche Verhältnisse finden wir auch in Wirklichkeit im Bergbau (s. Tabelle 2).

Aus dem Diagramm ist folgendes zu ersehen:

1. Bei gleichbleibenden Größen von Gewicht und Körperlänge sind die amerikanischen Werte in der Jugend sehr hoch.

2. Nach der gleichen Formel ist der altersbedingte Abfall gradlinig und steiler als im anderen System. Im Alter von 71 Jahren werden in etwa die Jugendwerte der Knippingschen Schule erreicht.

Zu Abb. 4: Das zunehmende Gewicht bei gleichem Alter und unveränderter Körperlänge wirkt sich besonders in jungen Jahren in der amerikanischen Formel aus, so daß für einen großen 21jährigen mit 124 kg Gewicht ein Soll-AGW von nahezu 200 Litern errechnet ist, was wohl nicht mehr der Wirklichkeit entspricht. Selbst der von KNIPPING angegebene Wert von 130 Litern dürfte nur theoretische Bedeutung haben.

Daneben wirkt sich im linken System die Körperlänge deutlicher aus, da die Linien rechts gedrängter liegen und weniger divergent sind. Bei den Amerikanern unterscheidet sich der AGW des großen Menschen von dem des kleinen bei gleichem Gewicht

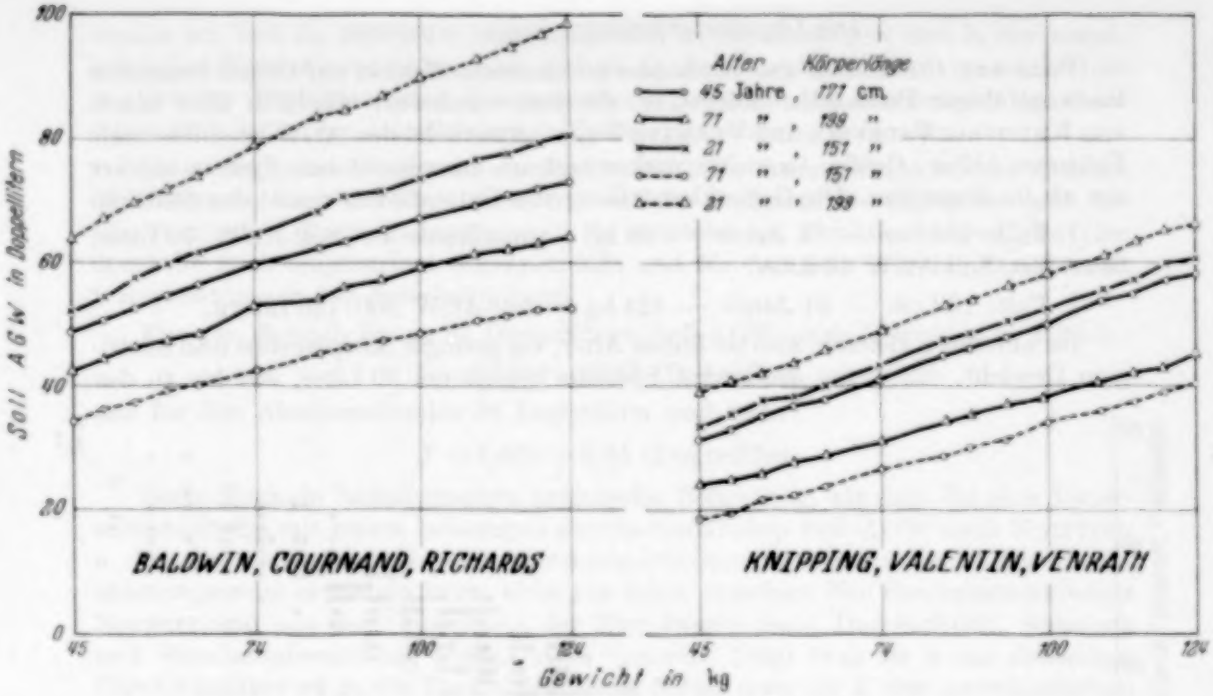

Abb. 4. Soll-AGW in Abhängigkeit vom Körpergewicht

erheblich. Die Körperlänge wird offenbar über die Körperoberfläche in der amerikanischen Formel deutlicher wirksam als über den Soll-GU in der deutschen Formel.

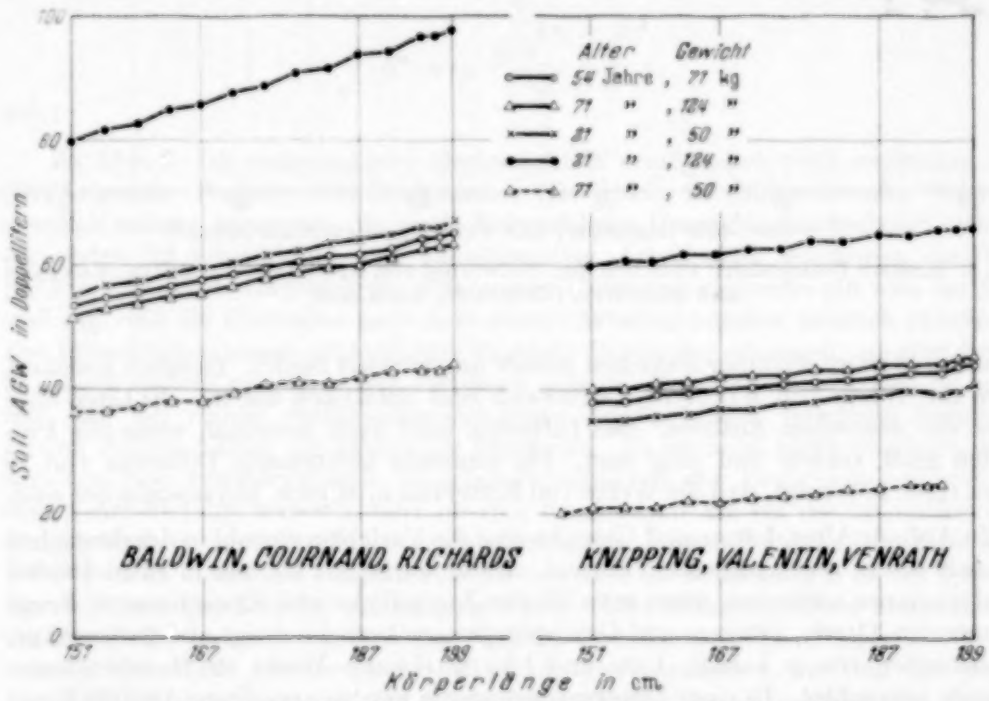

Abb. 5. Der Soll-AGW in Abhängigkeit von der Körperlänge

Zu Abb. 5: Bei primär höherem Ansatz der amerikanischen Werte führen beide Systeme zu parallel laufenden Kurven mit Ausnahme der extrem hohen Gewichte bis 124 kg. Mit zunehmender Größe werden in diesem Bereich AGW errechnet, die nicht verwertbar sind.

Die Gegenüberstellung beider Systeme

Baldwin, Cournand und Richards errechneten offenbar auf Grund besonders leistungsfähiger Probanden Soll-AGW, die von vornherein erheblich über denen von Knipping, Valentin und Venrath liegen. Sämtliche den AGW beeinflussende Faktoren (Alter, Größe, Gewicht) wirken sich im amerikanischen System stärker aus als im deutschen. Die Gegenüberstellung von Extremfällen macht das deutlich:

1. Fall: 151 cm — 71 Jahre — 50 kg = amerikanischer Soll-AGW 70 Liter, deutscher Soll-AGW 40 Liter.

2. Fall: 199 cm — 21 Jahre — 124 kg = Soll-AGW 200:130 Litern.

Im untersten Bereich, also im hohen Alter, bei geringer Körpergröße und niedrigem Gewicht, differieren die beiden Systeme bereits um 30 Liter, was bis zu den

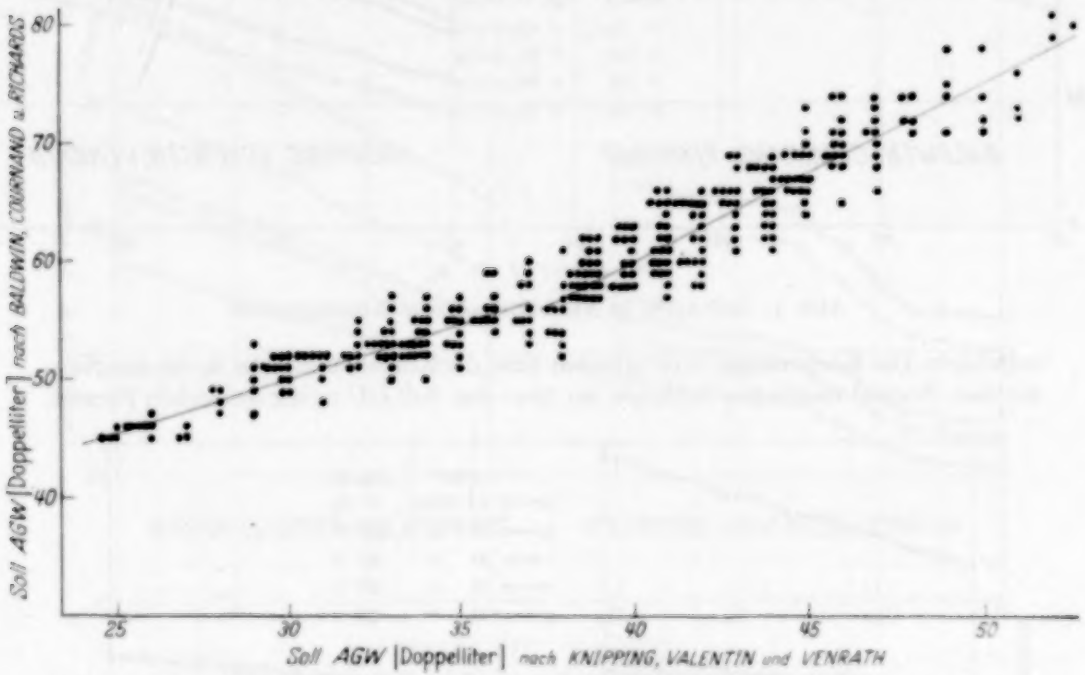

Abb. 6. Lineare Beziehungen zwischen den Sollwerten von Knipping, Valentin, Venrath und Baldwin, Cournand, Richards

extremen Werten einzelner Faktoren relativ unverändert bleibt. Ziemlich konstant liegen die Werte von Baldwin, Cournand und Richards um 30—40 Liter über denen der deutschen Autoren. Die Differenz wird dann maximal, wenn die Probanden groß, schwer und jung sind. Die nunmehr auftretende Differenz von 70 Litern (200:130) zeigt, daß die Werte von Knipping u. Mitarb. physiologischer sind.

Zu Abb. 6: Alter, Länge und Gewicht sind die Variablen sowohl in der deutschen als auch in der amerikanischen Formel. Diese Variablen können in rund 180000 Kombinationen auftreten, wenn man die für Jugendliche und Erwachsene in Frage kommenden Alters-, Längen- und Gewichtsspannen berücksichtigt und ganzzahlige, in Abständen von je 1 Jahr, 1 cm und 1 kg wachsende Werte als Kombinationselemente betrachtet. In einer Untersuchungsreihe werden von diesen 180000 Kombinationen einige häufiger, andere wieder selten sein. Die einzelne Kombination von Alter, Länge und Gewicht wirkt sich in der deutschen anders aus als in der amerikanischen Formel. Da jedoch das Auftreten bestimmter Kombinationen in der Wirklichkeit, z. B. in einer Untersuchungsreihe, statistischen Gesetzen unter-

worfen ist, und da sich die 3 Ausgangsgrößen in der deutschen und in der amerikanischen Formel zwar nicht gleich, jedoch ähnlich auswirken, kann man mit Hilfe statistischer Methoden einen Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der deutschen und denen der amerikanischen Sollwertberechnung aufdecken.

Im vorliegenden Diagramm wurden für 300 Fälle unserer Reihe auf der Abszisse die Sollwerte nach der deutschen und auf der Ordinate die Sollwerte nach der amerikanischen Formel eingetragen. Es entsteht ein Punkteschwarm, der eine deutliche Richtungstendenz erkennen läßt und für den man in guter Annäherung 2 Regressionsgeraden berechnen kann.

Für den Bereich bis zu 37 Doppellitern Soll-AGW nach Knipping u. Mitarb.:

$$Y = 0{,}92\,x + 22{,}43 \text{ (Doppelliter)},$$

und für den Abszissenbereich 38 Doppelliter und mehr:

$$Y = 1{,}49\,x + 0{,}44 \text{ (Doppelliter)},$$

Diese Formeln haben insofern praktische Bedeutung, als man für eine Untersuchungsreihe mit einem bekannten durchschnittlichen Soll-AGW nach Knipping u. Mitarb. den entsprechenden durchschnittlichen amerikanischen Sollwert annäherungsweise ermitteln kann, ohne für jeden einzelnen Fall den amerikanischen Sollwert und aus der Gesamtheit der Einzelwerte dann Durchschnitt, Streuung und Standardabweichung errechnen zu müssen. Trägt man als x den deutschen Durchschnittswert in die Formel ein, dann erhält man als Y den amerikanischen Durchschnittswert. Zur Umrechnung der Streuung muß man diese mit $(0{,}92)^2$ bzw. mit $(1{,}49)^2$, die Standardabweichung jedoch mit 0,92 bzw. 1,49 multiplizieren. (Die additiven Konstanten heben sich bei Einsetzung der Werte in die Streuungsformel

$$S^2 = \pm \frac{\sum_{i=1}^{N} (x_i - \bar{x})^2}{N - 1}$$

auf.)

Zu Abb. 7: Die eingetragenen direkten AGW ermöglichen trotz ungleicher Zahl [302 Gesunde (Punkte), 154 Bronchitiker (Dreiecke), 95 Silikosekranke (Kreuze)] ziemlich sichere Aussagen: die große Mehrzahl der Gesunden konzentriert sich auf die ersten 12 Arbeitsjahre, mit zunehmendem Arbeitsalter erscheinen die Testpunkte wesentlich aufgelockert. Für unsere Untersuchungsreihe gilt also die Feststellung, daß die Gesunden nach dem ersten Arbeitsjahrzehnt deutlich abnehmen. Die Bronchitiker lassen zahlenmäßig folgende Bewegung erkennen: sie sind bereits in jungen Jahren relativ häufig vertreten, was die Befunde von Beckmann bestätigt, der bei seinen Reihenuntersuchungen arbeitsfähiger Bergleute bereits in jungen Jahren häufig die Bronchitis feststellte. Es ist noch nicht gesichert, ob es sich um eine vorübergehende Reaktionsbereitschaft der Bronchien während der ersten Arbeitsjahre handelt, oder ob sich bereits früh die für die invalidisierende Emphysembronchitis Prädisponierten abzeichnen. Dieser Gedanke liegt sehr nahe, wenn man an Hand des Diagrammes erkennt, wie die Bronchitiker in den späteren Berufsjahren gleichmäßig gehäuft auftreten. Die Silikosekranken erscheinen in unserer Reihe kaum wesentlich vor dem 20. Berufsjahr. Von Gruppe zu Gruppe werden die AGW kleiner ,wobei allerdings hervorzuheben ist, daß die jungen Bronchitiker sich kaum von den Gesunden unterscheiden. Die nicht vom Emphysem begleitete unkomplizierte „Bronchitis" der jungen Bergleute führt also zu keiner Abnahme der dynamischen Lungenwerte. Hierin unterscheiden sich die jungen Bronchitiker wesentlich von den älteren, die ganz allgemein unter dem Begriff „Emphysembronchitis" erfaßt werden, was alles besagt.

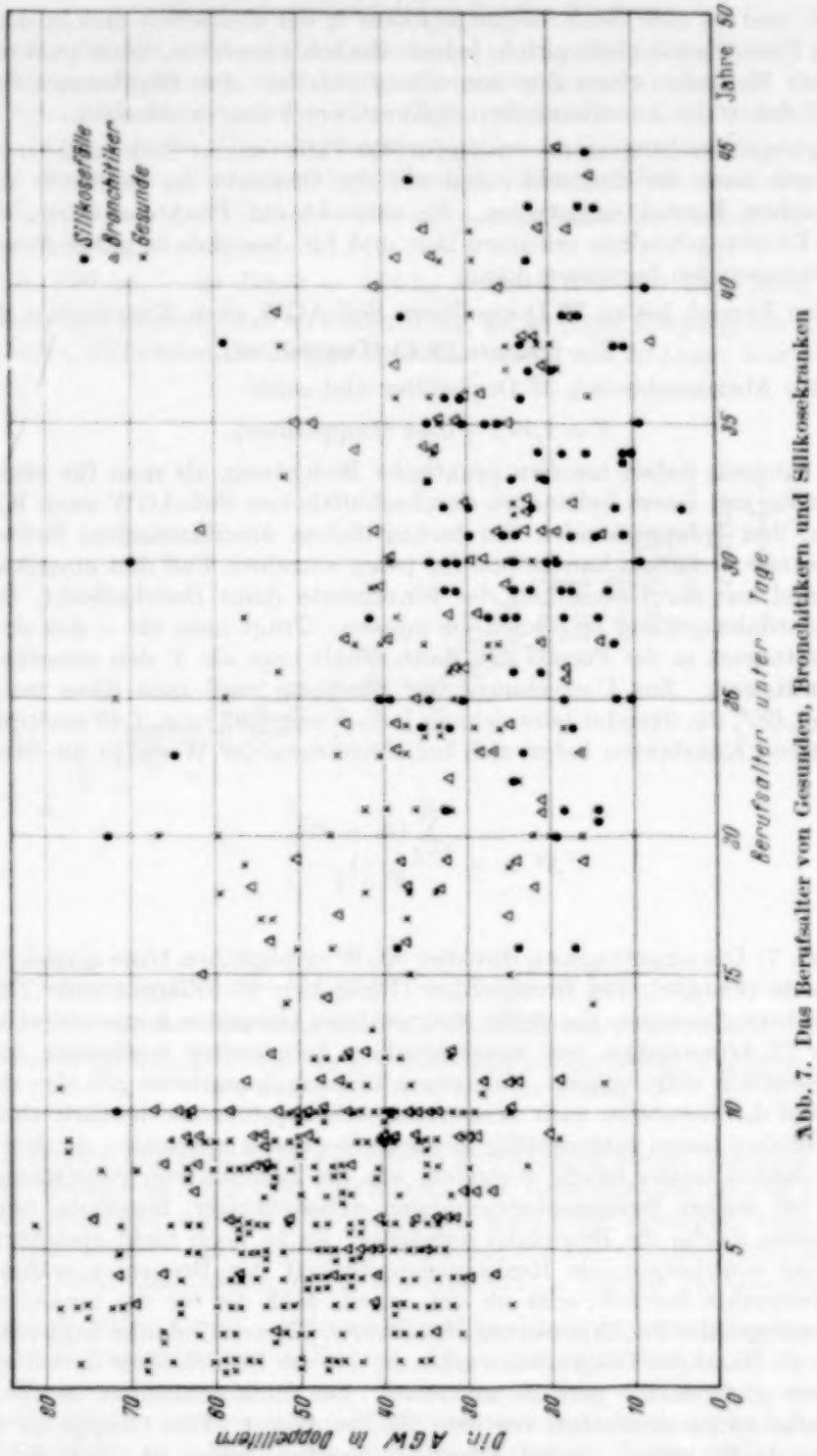

Abb. 7. Das Berufsalter von Gesunden, Bronchitikern und Silikosekranken

Zu Abb. 8: Errechnet und eingezeichnet wurde die Regressionsgerade für den Abszissenbereich von 1—24 Jahren. Es handelt sich dabei um 397 Fälle mit einer Untertagetätigkeit von 1—24 Jahren. Die Regressionsgleichung lautet:

$$Y_{\text{BA AST}} = -0{,}54\, x_{\text{BA}} + 36{,}37 \text{ (Deziliter).}$$

Neigung der Bildgeraden 15°.

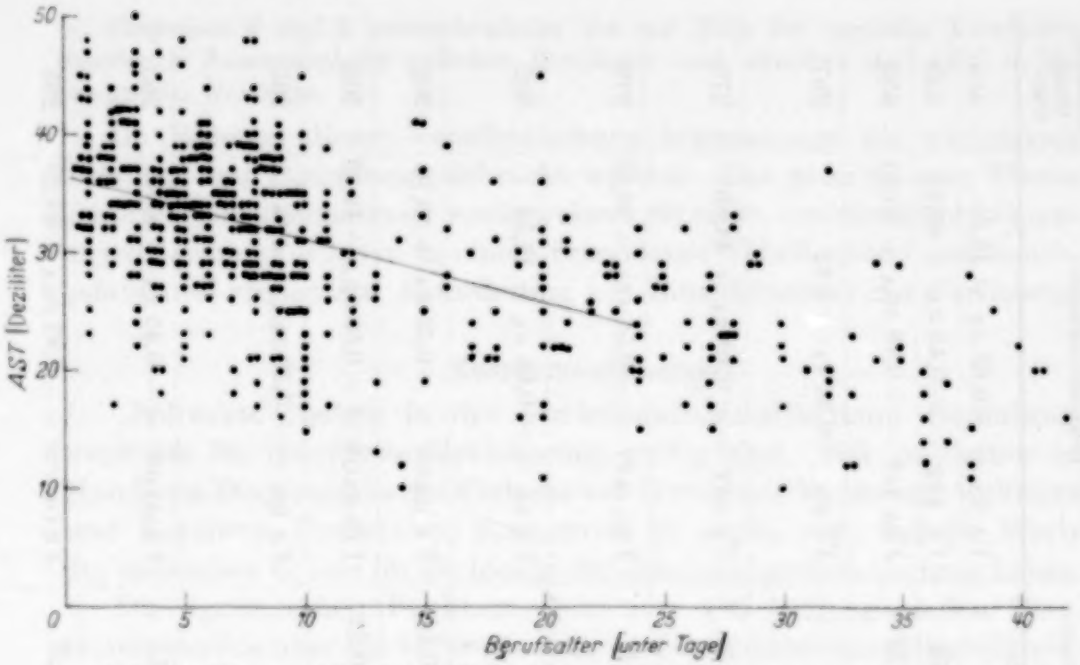

Abb. 8. Streuungsbild des AST der gesunden Fälle bezogen auf das Berufsalter unter Tage (BA)

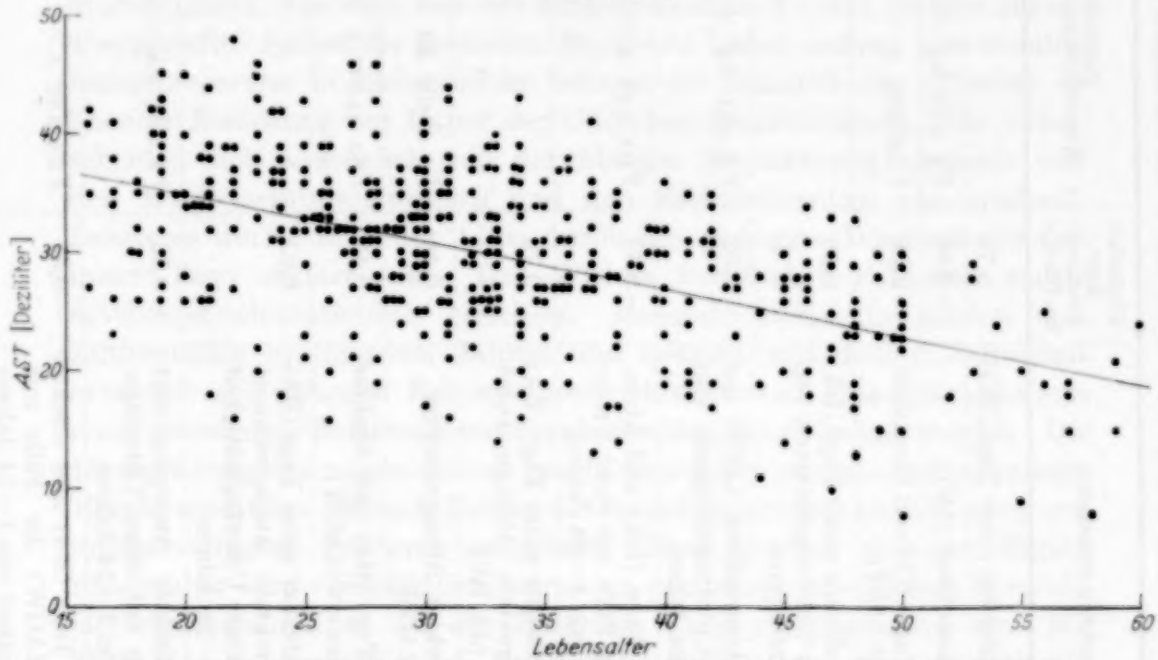

Abb. 9. Streuungsbild des AST der gesunden Fälle mit einer Untertagetätigkeit von 1—24 Jahren (Berufsalter) bezogen auf das Lebensalter

Für die 397 Fälle mit einer Untertagetätigkeit von 1—24 Jahren wurde ebenfalls die Regression des AST auf das *Lebensalter* berechnet. Im Diagramm sind nur die Beobachtungspunkte der betroffenen Fälle eingezeichnet. Die Beobachtungspunkte der Fälle mit einer Untertagetätigkeit von 25 und mehr Jahren wurden also im Gegensatz zu Diagramm 8 nicht eingezeichnet. Die Regressionsgleichung lautet:

$$Y_{A\ AST} = -0{,}40x_A + 44{,}86 \text{ (Deziliter)}.$$

Neigung der Bildgeraden = 11,2°.

Tabelle 4. *Tabelle der Abhängigkeitsmaße* (Gesunde), (Alter und Berufsalter in Jahren, AST in Dezilitern, AGW in Doppellitern)

Nr.	Zusammenhang zwischen	Einfacher Korrelationskoeffizient	Partieller Korrelationskoeffizient	Regressionsgerade	Anzahl der Beobachtungspunkte
1	Alter (A) und Berufsalter unter Tage (BA)	0,75		$Y_{A\,BA} = +0{,}65\,x_A - 12{,}61$	459
2	Alter (A) und Atemstoßtest (AST)	−0,64	$Y_{A\,AST.\,BA} = -0{,}38$	$Y_{A\,AST} = -0{,}45\,x_A + 46{,}42$	459
3	Berufsalter unter Tage (BA) und Atemstoßtest (AST)	−0,59	$Y_{BA\,AST.\,A} = -0{,}22$	$Y_{BA\,AST} = -0{,}48\,x_{BA} + 35{,}95$	459
4	Alter (A) und Berufsalter unter Tage (BA) der Fälle mit einer Untertagetätigkeit von 1—24 Jahren	0,59		$Y_{A\,BA} = 0{,}35\,x_A - 3{,}32$	397
5	Alter (A) und Atemstoßtest (AST) der Fälle mit einer Untertagetätigkeit von 1—24 Jahren	−0,52	$Y_{A\,AST.\,BA} = -0{,}36$	$Y_{A\,AST} = -0{,}40\,x_A + 44{,}86$	379
6	Berufsalter unter Tage (BA) und Atemstoßtest (AST) der Fälle mit einer Untertagetätigkeit von 1—24 Jahren	−0,43	$Y_{BA\,AST.\,A} = -0{,}17$	$Y_{BA\,AST} = -0{,}54\,x_{BA} + 36{,}37$	379
7	Alter (A) und Berufsalter unter Tage (BA) der Fälle mit direktem Atemgrenzwert (dAGW)	0,79		$Y_{A\,BA} = +0{,}68\,x_A - 12{,}33$	302
8	Alter (A) und direkter Atemgrenzwert (dAGW)	−0,46	$Y_{A\,dAGW.\,BA} = -0{,}14$	$Y_{A\,dAGW} = -0{,}55\,x_A + 59{,}70$	302
9	Berufsalter unter Tage (BA) und direkter Atemgrenzwert (dAGW)	−0,49	$Y_{BA\,dAGW.\,A} = -0{,}23$	$Y_{BA\,dAGW} = -0{,}68\,x_{BA} + 48{,}33$	302
10	Alter (A) und Berufsalter unter Tage (BA) der Fälle mit direktem Atemgrenzwert (dAGW) und mit einer Untertagetätigkeit von 1—24 Jahren	0,63		$Y_{A\,BA} = +0{,}39\,x_{BA} - 4{,}45$	265
11	Alter (A) und direkter Atemgrenzwert (dAGW) der Fälle mit einer Untertagetätigkeit von 1—24 Jahren	−0,32	$Y_{A\,AST.\,BA} = -0{,}13$	$Y_{A\,dAGW} = -0{,}45\,x_A + 56{,}86$	265
12	Berufsalter unter Tage (BA) und direkter Atemgrenzwert (dAGW) der Fälle mit einer Untertagetätigkeit von 1—24 Jahren	−0,37	$Y_{BA\,AST.\,A} = -0{,}23$	$Y_{BA\,dAGW} = -0{,}83\,x_{BA} + 49{,}29$	265

Diagramm 8 und 9 veranschaulichen den mit Hilfe der partiellen Korrelation gesicherten Zusammenhang zwischen Berufsalter und Abnahme des AST in der Gruppe der Gesunden.

Im Rahmen dieser Veröffentlichung konnten nur die wichtigsten Tabellen und Diagramme gebracht werden. Das gesamte zum Thema gehörige Tabellenmaterial sowie weitere 20 nicht veröffentlichte Streuungsdiagramme wurden in einem besonderen Tabellenband zusammengefaßt und stehen auf Anforderung zur Einsichtnahme zur Verfügung.

Zusammenfassung

„Sollwerte" haben in der Funktionsdiagnostik dann Bedeutung, wenn sie für die breite Bevölkerung gültig sind. Wir studierten an Hand von Diagrammen die Systeme von KNIPPING, VALENTIN, VENRATH und BALDWIN, COURNAND, RICHARDS. Es ergibt sich, daß die Werte der deutschen Schule für die hiesige Bevölkerung größere Geltung haben.

Die dynamischen Funktionswerte von 459 lungengesunden Bergleuten werden über die Sollwerte mit der Durchschnittsbevölkerung verglichen und den Ergebnissen von 279 Bronchitikern und Emphysembronchitikern, wie auch von 167 Silikosekranken I.—III. Grades gegenübergestellt. Selbst die gesunden Bergleute büßen nahezu gesetzmäßig Lungenreserven in bisher nicht bekanntem Ausmaß ein, offenbar in linearer Beziehung zur Dauer der Untertagesbeschäftigung. Sie unterscheiden sich wesentlich von der übrigen Bevölkerung, dagegen von den Emphysembronchitikern und den Silikosekranken nur graduell. Letzteres dürfte in erster Linie durch die geringere Durchschnittszeit unter Tage erklärt sein. Das Wirken beruflicher Faktoren wurde mathematisch-statistisch gesichert. Gesunde Bergleute häufen sich zahlenmäßig in jüngeren Jahren und nehmen mit dem 5. Jahrzehnt erheblich ab, während Emphysembronchitiker und Silikosekranke erst nach jahrelanger Belastung mit zunehmendem Alter häufiger werden. Die Entwicklung des respiratorisch geschädigten Bergmanns zum invaliden Emphysematiker ist nach Zeit und Ausmaß selbstverständlich auch von anlagebedingten Faktoren beeinflußt. Nach unseren heutigen Ergebnissen aber wird verständlich, warum in den knappschaftlichen Invalidisierungsverfahren so oft die Diagnose Emphysem genannt ist. Mit Hilfe der Spirometrie nach BRAUER-KNIPPING kann man quantitativ und auch zeitlich den Abbau der Bergleute verfolgen, über deren abgeschlossene Entwicklung schließlich die statistischen Ergebnisse der knappschaftlichen Rentenversicherung Auskunft erteilen. Der Vergleich mit der Invaliden- und Angestelltenversicherung unterstreicht noch einmal die Sonderstellung des Bergmannes. Obwohl die Häufigkeit von Emphysem und Bronchitis als Rentenursache bei den Bergleuten signifikant größer ist als bei Arbeitern und Angestellten der anderen

Versicherungen, werden die tatsächlichen Verhältnisse nicht dargestellt. Die knappschaftliche Statistik erfaßt die Emphysembronchitis nicht vollzählig, was wir begründeten. Da konstitutionelle Schwächlinge irgendwelcher Art kaum den enormen Belastungen des Bergmannsberufes gewachsen sein können, sehen wir die Kausalität der ungemein häufigen Emphysembronchitis vorwiegend exogen bedingt. Trotz unzureichender Statistik wird heute schon erkennbar, daß die alte und früher so häufige und deshalb so gefürchtete „Bergsucht" oder das „Bergmannsasthma" vom Krankheitsbild der modernen Silikose zahlenmäßig und pathophysiologisch nur zum Teil erfaßt werden. Wir finden sie auch klinisch eher wieder in der Emphysembronchitis, die *das* Invalidisierungsleiden der Knappschaft ist, häufiger als sämtliche Betriebsunfälle und Berufskrankheiten inklusive Silikose zusammen.

Literatur

Arbeitsgemeinschaft der Knappschaften der Bundesrepublik Deutschland, Knappschaftliche Rentenversicherung, Statistische Ergebnisse 1955. — Baldwin, E. de F., A. Cournand and D. W. Richards: Pulmonary Insufficiency. Medicine (Baltimore) **27**, 243—278 (1948). — Bolt, W.: Klinische Funktionsdiagnostik der Atmungsstörungen. In H. Küchenmeister, Klinische Funktionsdiagnostik, S. 193. Stuttgart: Georg Thieme 1956. — Carstens, M.: Zur Frage der Kausalität von Emphysem und Bronchitis der Bergleute. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **15**, 285—302 (1957). — *Statistik der deutschen Invaliden- und Angestelltenversicherung*, Bd. 4. 1955.

Priv.-Dozent Dr. M. Carstens,
Recklinghausen, Knappschaftskrankenhaus

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 16, S. 459—477 (1958)

Aus der Inneren Abteilung des Knappschaftskrankenhauses Recklinghausen
(Chefarzt: Privatdozent Dr. M. Carstens)

Beiträge zur Pathophysiologie der Staublungenkrankheit im Bergbau

III. Mitteilung

Die statischen Lungenfunktionswerte von Bergleuten des Ruhrgebietes

Von

M. Carstens, O. Brinkmann, H. J. Lange, A. Meisterernst und H. Schlicht, Recklinghausen

Mit 5 Textabbildungen

(Eingegangen am 23. Januar 1958)

Die Vitalkapazität und ihre Komponenten (Komplementär-, Atem- und Reserveluft) haben im Einzelfall einen geringeren Aussagewert als die dynamischen Teste; bei Kollektivuntersuchungen aber lassen sie Gesetzmäßigkeiten erkennen. Sie sind abhängig von den physiologischen und pathophysiologischen Verhältnissen der Lunge und darüber hinaus der Thoraxorgane, von Allgemeinzustand, Trainingslage und Alter. Wir untersuchten 1000 Untertagearbeiter im Alter von 16—71 Jahren und stellten 459 sicher Lungengesunde 279 Bronchitikern und Emphysembronchitikern und 167 Silikoseträger aller Grade gegenüber[1].

Die Gesamtheit unserer Sollwerte repräsentiert den Durchschnitt der Bevölkerung, die Gesamtheit unserer Istwerte den Durchschnitt der Bergleute des Ruhrgebietes. Mit diesen Repräsentativen werden die Ergebnisse der Gesunden verglichen, während die Resultate der Bronchitiker und Silikoseträger in dieser Arbeit nur am Rande erwähnt werden. Bei letzteren handelt es sich um kleine Gruppen, die eine relativ große Zahl leichter Fälle in jüngeren Jahrgängen enthalten. Die Überprüfung dieser Gruppen ist einer neuen Untersuchungsreihe vorbehalten. Die heutige Untersuchung gilt in erster Linie dem Studium der Entwicklung des lungengesunden Bergmannes.

Mathematisch-statistische Methodik

Wenn aus Durchschnittswerten Differenzen gebildet und prozentual ausgedrückt wurden, dann haben wir die Fehlerfortpflanzung berücksichtigt. Als Fehler sahen wir die zweifache Standardabweichung des Mittelwertes ($s_{\bar{x}}$) an. Wir erhielten somit für die prozentualen Ergebnisse jeweils einen unteren und einen oberen Grenzwert. Wurden mit Hilfe der Prozentwerte Aussagen gemacht, die nicht schon an anderer Stelle bewiesen waren, so sahen wir 2 Prozentwerte nur annd als different an,

[1] Bezüglich der Herzkranken siehe II. Mitteilung.

wenn sich der untere Grenzwert des einen nicht mit dem oberen Grenzwert des anderen überschnitt (bzw. umgekehrt; siehe Aussage, daß die prozentuale Abnahme der Reserveluft größer ist als die der Komplementärluft).

Lag bei einer Signifikanzberechnung (Korrelationskoeffizienten, Differenzen von Durchschnittswerten) die Irrtumswahrscheinlichkeit zwischen 0,27 und 5%, dann wurde ihre Größe besonders vermerkt, bei Werten unter 0,27% jedoch nicht.

Zur Darstellung der Abhängigkeit der VK-Werte vom wachsenden Lebens- *und* Berufsalter unter Tage berechneten wir mit Hilfe der mehrfachen linearen Regression eine Gleichung von der Form:

$$Y = b_1 x_1 + b_2 x_2 + a.$$

Dabei wurden die Regressionskoeffizienten b_1 und b_2 ermittelt nach:

$$b_1 = \frac{\sum(x_2-\bar{x}_2)^2 \sum(x_1-\bar{x}_1)(y-\bar{y}) - \sum(x_1-\bar{x}_1)(x_2-\bar{x}_2) \sum(x_2-\bar{x}_2)(y-\bar{y})}{\sum(x_1-\bar{x}_1)^2 \sum(x_2-\bar{x}_2)^2 - [\sum(x_1-\bar{x}_1)(x_2-\bar{x}_2)]^2}$$

$$b_2 = \frac{\sum(x_1-\bar{x}_1)^2 \sum(x_2-\bar{x}_2)(y-\bar{y}) - \sum(x_1-\bar{x}_1)(x_2-\bar{x}_2) \sum(x_1-\bar{x}_1)(y-\bar{y})}{\sum(x_1-\bar{x}_1)^2 \sum(x_2-\bar{x}_2)^2 - [\sum(x_1-\bar{x}_1)(x_2-\bar{x}_2)]^2}$$

Den Schnittpunkt der Regressionsgeraden mit der Ordinate (a) fanden wir über:

$$a = \bar{y} - b_1 \bar{x}_1 - b_2 \bar{x}_2.$$

Im übrigen verweisen wir wieder auf die Darstellung der mathematisch-statistischen Methodik in unserer ersten Mitteilung.

Die Vitalkapazität (VK)

In der Literatur sind mehrere Systeme zur Errechnung von Soll-Werten genannt, die annäherungsweise als Durchschnittsgrößen der breiten Bevölkerung angesehen werden. Im deutschen Sprachraum wird wohl am häufigsten die Formel von Gaubatz angewandt: Grundumsatz $\times$ 2,3, womit Größe, Gewicht, Geschlecht und Alter berücksichtigt werden. Entsprechend ergibt das Streuungsdiagramm 1 der Sollwerte bei geringer Streuung eine mäßige Abnahme der Werte mit dem Alter. Das Diagramm der Istwerte (Strd. 2) zeigt in den einzelnen Altersklassen erhebliche Abweichungen vom Durchschnitt, die bei krassen Unterschreitungen sicher nicht allein pathophysiologisch bedingt sind. Das Streuungsdiagramm der Istwerte läßt erkennen, daß in der Jugend die VK-Größen über den Sollwerten liegen, im Laufe des Lebens aber erheblich abfallen und vom 50. Lebensjahr ab klar die Untersuchungsergebnisse der breiten Bevölkerung unterschreiten.

Dem entsprechen auch die errechneten Durchschnittswerte, geordnet nach Alters- und Berufsaltersklassen (Tabelle 1—5). Die Durchschnittswerte liegen in jüngeren Altersklassen signifikant über, in den älteren Jahrgängen signifikant unter den Sollwerten; entsprechendes gilt für die Ergebnisse in den Berufsaltersklassen sowie für die Gesunden, Bronchitiker und Silikoseträger.

Übersichtlich werden die Verhältnisse, wenn man als Bezugsgröße den höchsten Sollwertdurchschnitt, nämlich vom 3. Jahrzehnt mit 100%

Tabelle 1. *Durchschnittswerte von Soll-VK, VK, Komplementärluft, Reserveluft und Atemluft in der Gesamtgruppe geordnet nach Altersklassen und insgesamt*

	Lebensalter in Jahren				
	16—60 (alle)	bis 29	30—39	40—49	über 50
Soll-VK*	3708 ± 406,45 ± 12,85	3967 ± 363,59 ± 25,71	3853 ± 346,41 ± 22,98	3643 ± 368,78 ± 24,21	3503 ± 371,62 ± 20,67
Ist-VK	3689 ± 964,26 ± 30,49	4559 ± 712,88 ± 50,41	4178 ± 785,94 ± 52,15	3461 ± 802,37 ± 52,68	3023 ± 698,86 ± 38,89
Komplementärluft	1831 ± 587,62 ± 18,58	2262 ± 523,16 ± 36,99	2058 ± 502,99 ± 33,37	1715 ± 525,17 ± 34,48	1516 ± 493,05 ± 27,43
Durchschnittliche Komplementärluft in Prozent der durchschnittlichen Ist-VK	49,6%	49,6%	49,3%	49,6%	50,2%
Reserveluft	1138 ± 528,02 ± 16,69	1556 ± 441,14 ± 31,19	1334 ± 433,59 ± 28,77	1033 ± 503,79 ± 33,07	841 ± 426,38 ± 23,72
Durchschnittliche Reserveluft in Prozent der durchschnittlichen Ist-VK	30,9%	34,1%	31,9%	29,9%	27,8%
Atemluft	720	741	786	713	666
Durchschnittliche Atemluft in Prozent der durchschnittlichen Ist-VK	19,5%	16,3%	18,8%	20,5%	22,0%
Differenz = Ist-VK—Soll-VK	—19	+592	+325	—182	—480
Ist die Differenz statistisch gesichert?	nein	ja	ja	ja	ja

* Soll-VK, Ist-VK, Komplementärluft, Reserveluft und Atemluft in cm^3. Zu jedem Durchschnittswert sind die Standardabweichung sowie die Standardabweichung des Mittelwertes angegeben.

einsetzt; dann erreichen die Bergleute ganz allgemein im gleichen Alter 115%. Jenseits des 50. Lebensjahres beträgt die VK der Durchschnittsbevölkerung 88% der Ausgangsgrößen, im gleichen Zeitraum nimmt die VK der *lungengesunden* Bergleute von 116 auf 79% ab. Der Gesamtverlust steht also im Verhältnis 12:37. Der klinisch als einwandfrei zu bezeichnende Bergmann verliert also 3mal so viel statische Lungenreserven wie die breite Bevölkerung. Darüber täuscht auch nicht die Tatsache hinweg, daß der Gesamtdurchschnitt der VK von gesunden Untertage-

Tabelle 2. *Durchschnittswerte von Soll-VK, VK, Komplementärluft, Reserveluft und*

	Insgesamt	Jahre	
		0—4	5—9
Soll-VK	3708 ± 406,45 ± 12,85	3913 ± 360,83 ± 30,27	3817 ± 372,02 ± 22,80
Ist-VK	3689 ± 964,26 ± 30,49	4447 ± 779,62 ± 65,40	4256 ± 770,20 ± 47,22
Komplementärluft	1831 ± 587,62 ± 18,58	2205 ± 522,49 ± 43,83	2084 ± 536,56 ± 32,89
Durchschnittliche Komplementärluft in Prozent der durchschnittlichen Ist-VK	49,6%	49,6%	49,0%
Reserveluft	1138 ± 528,02 ± 16,69	1468 ± 491,53 ± 41,23	1390 ± 472,23 ± 28,95
Durchschnittliche Reserveluft in Prozent der durchschnittlichen Ist-VK	30,9%	33,0%	32,7%
Atemluft	720	774	782
Durchschnittliche Atemluft in Prozent der durchschnittlichen Ist-VK	19,5%	17,4%	18,3%
Differenz = Ist-VK — Soll-VK	—19	+534	+439
Ist die gefundene Differenz gesichert?	nein	ja	ja

arbeitern mit 104% noch über dem Höchstwert der Sollwerte liegt, die in toto nur auf 94% fallen. Eine Erklärung hierfür ist die in den früheren Mitteilungen behandelte Feststellung, daß die von seiten der Atmungsorgane wirklich Unauffälligen sich auf die jüngeren Lebensjahre konzentrieren und mit dem Alter zahlenmäßig erheblich abnehmen — offenbar in Abhängigkeit vom gesetzmäßigen Abbau der Lungenfunktionen. Nur am Rande sei bemerkt, daß die Gruppen der Emphysembronchitiker und Silikoseträger einen früheren und stärkeren Abbau der VK erkennen lassen, was im 5. Jahrzehnt neben anlagebedingten Faktoren durch das im Durchschnitt höhere Berufsalter erklärt ist:

Gesunde: 16 Jahre unter Tage,
Emphysembronchitiker: 20 Jahre unter Tage,
Silikoseträger: 24 Jahre unter Tage.

Nach dem 50. Lebensjahr sind die Durchschnittswerte unserer Untergruppen entsprechend der im ganzen längeren Untertagezeit (26:28:32) nicht mehr so different. Auch zwischen den absoluten Durchschnittswerten in diesem Altersbereich konnten wir keine signifikanten Unterschiede in der VK nachweisen.

Atemluft in der Gesamtgruppe geordnet nach Untertageklassen und insgesamt

unter Tage

10—14	15—19	20—24	25—29	über 30
3770 ± 395,47 ± 41,45	3665 ± 451,00 ± 57,30	3653 ± 453,76 ± 46,06	3544 ± 358,05 ± 33,09	3546 ± 366,61 ± 24,44
3790 ± 886,57 ± 92,93	3565 ± 903,44 ± 114,79	3295 ± 894,76 ± 90,83	3184 ± 702,78 ± 64,95	2964 ± 665,43 ± 44,36
1862 ± 515,95 ± 54,08	1737 ± 524,40 ± 66,63	1668 ± 570,79 ± 57,94	1600 ± 501,30 ± 46,33	1498 ± 508,13 ± 33,87
49,1%	48,7%	50,6%	50,3%	50,5%
1215 ± 492,24 ± 51,59	1126 ± 497,49 ± 63,21	944 ± 455,96 ± 46,29	929 ± 456,95 ± 42,23	794 ± 400,87 ± 26,72
32,1%	31,6%	28,7%	29,2%	26,8%
713	702	683	655	672
18,8%	19,7%	20,7%	20,5%	22,7%
+20	—100	—358	—360	—582
nein	nein	ja	ja	ja

Silikoseträger erscheinen bei uns erst im 4. Jahrzehnt. Nehmen wir in der Jugend bei diesen den Durchschnittswert der übrigen Bergleute (Gesunde, Emphysembronchitiker), was durchaus vertretbar ist, so stellen wir in sämtlichen Gruppen folgende Abnahme der VK fest:

Durchschnittsbevölkerung . . 12%,
Gesunde Bergleute 37%,
Emphysembronchitiker . . . 39%,
Silikoseträger . . . . . etwa 42%.

Die unterschiedliche Entwicklung zwischen Bergleuten ganz allgemein und übriger Bevölkerung ist offenkundig.

Komplementärluft (KL)

Sie beträgt in allen Altersklassen in unserer Reihe ziemlich konstant 50% der VK, nimmt also mit dieser in einem festen Verhältnis ab. Gehen wir wiederum von dem größten Werte der Komplementärluft (KL), nämlich der Sollwerte im 3. Jahrzehnt als Bezugsgröße aus, so setzen wir 1984 cm^3 = 100% (= 50% der Soll-VK!). Gesunde Bergleute liegen im Gesamtschnitt und vor allem in der Jugend über dem

Tabelle 3. *Durchschnittswerte von Soll-VK, VK, Komplementärluft, Reserveluft und Atemluft bei den Gesunden geordnet nach Altersklassen und insgesamt*

	Lebensalter in Jahren				
	16—60 (alle)	bis 29	30—39	40—49	über 50
Soll-VK	3802 ± 401 ± 19	3977 ± 369 ± 30	3854 ± 337 ± 28	3651 ± 350 ± 36	3499 ± 402 ± 49
Ist-VK	4119 ± 866 ± 40	4586 ± 717 ± 58	4253 ± 709 ± 59	3855 ± 680 ± 71	3134 ± 789 ± 96
Komplementärluft	2032 ± 540 ± 25	2257 ± 523 ± 42	2090 ± 495 ± 42	1901 ± 438 ± 45	1575 ± 465 ± 57
Durchschnittliche Komplementärluft in Prozent der durchschnittlichen Ist-VK	49,3%	49,2%	49,1%	49,3%	50,3%
Reserveluft	1323 ± 500 ± 23	1561 ± 444 ± 36	1353 ± 416 ± 35	1174 ± 493 ± 51	921 ± 481 ± 59
Durchschnittliche Reserveluft in Prozent der durchschnittlichen Ist-VK	32,1%	34,0%	31,8%	30,5%	29,4%
Atemluft	764	768	810	780	638
Durchschnittliche Atemluft in Prozent der durchschnittlichen Ist-VK	18,6%	16,8%	19,1%	20,2%	20,3%
Differenz = Ist-VK − Soll-VK	+ 317	+ 609	+ 399	+ 204	− 365
Ist die Differenz statistisch gesichert?	ja	ja	ja	fraglich	ja IW. = 3,7%

IW. = Irrtumswahrscheinlichkeit.

Durchschnitt der Bevölkerung, deren Einbußen während des Lebens deutlich geringer sind als die der Untertagearbeiter. Die Abnahmen betragen in %:

Durchschnittsbevölkerung . . 12%,
Gesunde Bergleute 35%,
Emphysembronchitiker . . . 42%,
Silikoseträger . . . . . etwa 43%.

Die Reserveluft (RL)

In allen Gruppen (Gesunde, Bronchitiker, Silikoseträger und insgesamt) nimmt die Reserveluft (RL) in Prozent der VK mit wachsendem

Tabelle 4. *Durchschnittswerte von Soll-VK, VK, Komplementärluft, Reserveluft und Atemluft bei den Bronchitikern geordnet nach Altersklassen und insgesamt*

	Lebensalter in Jahren				
	16—60 (alle)	bis 29	30—39	40—49	über 50
Soll-VK	3645 ± 405 ± 24	3926 ± 318 ± 52	3813 ± 366 ± 47	3591 ± 387 ± 43	3478 ± 377 ± 38
Ist-VK	3501 ± 970 ± 58	4529 ± 673 ± 109	4112 ± 937 ± 120	3193 ± 787 ± 87	2983 ± 677 ± 68
Komplementärluft	1740 ± 590 ± 35	2324 ± 520 ± 84	2010 ± 520 ± 67	1567 ± 540 ± 60	1491 ± 467 ± 47
Durchschnittliche Komplementärluft in Prozent der durchschnittlichen Ist-VK	49,7%	51,3%	48,9%	49,1%	50,0%
Reserveluft	1076 ± 535 ± 32	1571 ± 416 ± 68	1348 ± 464 ± 59	940 ± 501 ± 56	830 ± 438 ± 44
Durchschnittliche Reserveluft in Prozent der durchschnittlichen Ist-VK	30,7%	34,7%	32,8%	29,4%	27,8%
Atemluft	685	634	754	686	662
Durchschnittliche Atemluft in Prozent der durchschnittlichen Ist-VK	19,6%	14,0%	18,3%	21,5%	22,2%
Differenz = Ist-VK − Soll-VK	−144	+603	+299	−398	−495
Ist die Differenz statistisch gesichert?	fraglich	ja	fraglich	ja	ja

Alter ab (s. Tabelle 1—5). Auch die prozentuale Abnahme der RL, bezogen auf den Ausgangswert in der Gruppe der bis 29jährigen, ist mit 46% erheblich größer als die entsprechende Abnahme der KL (siehe Tabelle 6). Nehmen wir wiederum als Bezugsgröße der RL den Sollwert im 3. Jahrzehnt (35% der Soll-VK im 3. Jahrzehnt = 1389 cm³ = 100%), so wird die Abnahme der RL sämtlicher bergmännischer Gruppen im Vergleich zur Abnahme der VK und KL deutlich:

Durchschnittsbevölkerung: . . von 100% auf 88% = 12%,
Gesunde Bergleute: . . . . . von 112% auf 66% = 46%,
Emphysembronchitiker: . . . von 113% auf 60% = 53%,
Silikoseträger: . . . . . von etwa 112% auf 55% = 57%.

Der Abbau der RL erfolgt auch früher als der der VK und KL.

Tabelle 5. *Durchschnittswerte der Soll-VK, VK, Komplementärluft, Reserveluft und Atemluft bei den Silikoseträgern geordnet nach Altersklassen und insgesamt*

	Lebensalter in Jahren				
	16—60 (alle)	bis 29	30—39	40—49	über 50
Soll-VK	3586 ± 390 ± 30	—	3918 ± 414 ± 125	3674 ± 353 ± 60	3531 ± 374 ± 34
Ist-VK	2992 ± 727 ± 56	—	3827 ± 937 ± 283	3094 ± 811 ± 137	2886 ± 630 ± 57
Komplementärluft	1472 ± 532 ± 41	—	1718 ± 413 ± 124	1531 ± 604 ± 102	1432 ± 517 ± 41
Durchschnittliche Komplementärluft in Prozent der durchschnittlichen Ist-VK	49,2%	—	44,9%	49,5%	49,6%
Reserveluft	829 ± 405 ± 31	—	1209 ± 464 ± 140	931 ± 405 ± 68	765 ± 378 ± 34
Durchschnittliche Reserveluft in Prozent der durchschnittlichen Ist-VK	27,7%	—	31,6%	30,1%	26,5%
Atemluft	691	—	900	632	689
Durchschnittliche Atemluft in Prozent der durchschnittlichen Ist-VK	23,1%	—	23,5%	20,4%	23,9%
Differenz = Ist-VK — Soll-VK	—594	—	—91	—580	—645
Ist die gefundene Differenz statistisch gesichert?	ja	—	nein	ja	ja

Wie ausgeführt, lassen gesunde Bergleute im Laufe des Lebens eine 3mal so starke Minderung der VK erkennen wie die Durchschnittsbevölkerung. Der Abbau erfolgt etwas langsamer als bei Emphysembronchitikern und Silikoseträgern. Während diese bereits im 5. Jahrzehnt die Werte der Durchschnittsbevölkerung beachtlich unterschreiten, ist das bei gesunden Bergleuten erst jenseits des 50. Lebensjahres der Fall, wobei immer zu berücksichtigen ist, daß der Abbau von einem Überwert von 116% aus erfolgt. Das gleiche gilt von der KL und RL, die Abnahme der RL ist jedoch gesichert größer als die der KL. In der Klasse der über 50jährigen kann man zwischen den Durchschnittswerten der VK, KL und RL keinen signifikanten Unterschied gegenüber den Werten der Bronchitiker und Silikoseträger nachweisen, auch wenn

Tabelle 6a. *Prozentuale Abnahme der Werte der letzten Alters- bzw. Berufsaltersklasse gegenüber den Werten in der ersten Alters- bzw. Berufsaltersklasse*
(Durchschnittswert in der ersten Klasse = 100%)

	Abnahme in %			
	Ist-VK	Komplementärluft	Reserveluft	Soll-VK
Alle (nach dem Lebensalter) (Tabelle 1)	33,7 30,3—36,8	33,0 28,2—37,5	45,9 40,5—51,0	11,7 9,5—13,9
Alle (nach dem Berufsalter) (Tabelle 2)	33,3	32,1	45,9	9,4
Gesunde (Tabelle 3)	31,7 25,6—37,4	30,3 22,3—37,6	41,0 30,2—50,8	12,0 8,2—15,8
Bronchitiker (Tabelle 4)	34,1 27,7—40,0	36,0 26,5—43,9	47,0 36,0—56,5	11,4 7,0—15,6

Der Unterschied zwischen den Komplementärluft- und Reserveluftprozenten ist signifikant in der Gesamtgruppe bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5%, der der Soll-VK und Ist-VK in allen Gruppen bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,27%.

Bei den Ergebnissen der Silikoseträger ist zu beachten, daß sich in der Klasse der bis 29jährigen keine, in der Klasse der 30—39jährigen nur 11 Fälle befinden. Die Abnahme ist also nur die Differenz zwischen der schwach besetzten und älteren Klasse der 30—39jährigen und der Klasse der über 50jährigen.

Silikoseträger (Tabelle 5)	24,6	16,6	36,7	9,9

man die über 40jährigen zusammenfaßt und damit durch die größere Fallzahl eine erheblich größere Aussagemöglichkeit besitzt (s. Tabelle 7). Wir können somit die Aussagen von Petry (1953) bestätigen, der feststellte, daß sowohl die KL als auch die RL bei Bergleuten im wachsenden Alter abnehmen, letztere jedoch stärker. Bruce (1942) dagegen sah die Abnahme der VK vorwiegend im Bereich der KL.

Über einfache und partielle Korrelationen sowie einfache und mehrfache lineare Regressionen der statischen Werte

Die statischen Werte der Bergleute aller Gruppen nehmen also mit wachsendem Lebens- bzw. Berufsalter erheblich ab. Mit Hilfe der Korrelationsrechnung können wir die Gesetzmäßigkeit dieser Abnahme beweisen und mittels der Regressionsrechnung mathematisch formulieren, und zwar handelt es sich um lineare bzw. annähernd lineare Beziehungen (s. Tabelle 8, Diagramme 1—4).

Die VK-Werte haben sowohl bei Anordnung nach dem Lebensalter als auch bei Anordnung nach der Untertagetätigkeit eine signifikant

Tabelle 6b. *Ist-VK in % der Soll-VK aller Fälle im Alter bis 29 Jahre* (3967 cm³ = 100%)

	Lebensalter in Jahren				
	16—60 (alle)	bis 29	30—39	40—49	über 50
Soll-VK (alle Fälle)	94	100	97	92	88
Gesunde	104	116	107	97	79
Bronchitiker	88	114	104	81	75
Silikoseträger	—	—	97	78	73

Bei den Silikoseträgern wurden in der Gesamtklasse keine Prozente ausgerechnet, da keine jugendlichen Silikoseträger wie in den anderen Gruppen vorhanden sind, die das Gesamtergebnis entsprechend erhöhen.

Tabelle 6c. *Komplementärluft in % der Soll-Komplementärluft* aller Fälle im Alter bis zu 29 Jahren*

	Lebensalter in Jahren				
	16—60 (alle)	bis 29	30—39	40—49	über 50
Gesunde	102	114	105	96	79
Bronchitiker	88	117	101	79	75
Silikoseträger	—	—	87	77	72

* (Soll-Komplementärluft = 50% der Soll-VK aller Fälle bis 29 Jahre, d. h. 1984 cm³ = 100%.)

Tabelle 6d. *Reserveluft in % der Soll-Reserveluft* aller Fälle im Alter bis zu 29 Jahren*

	Lebensalter in Jahren				
	16—60 (alle)	bis 29	30—39	40—49	über 50
Gesunde	95	112	97	85	66
Bronchitiker	78	113	97	68	60
Silikoseträger	—	—	87	67	55

* (Soll-Reserveluft = 35% der Soll-VK aller Fälle im Alter bis 29 Jahre, d. h. 1389 cm³ = 100%.)

größere Tendenz zum Abfallen als die entsprechenden Sollwerte (Repräsentativ der Durchschnittsbevölkerung). Wir erkennen das an dem größeren Neigungswinkel der Ist-VK-Bildgeraden gegenüber dem der Soll-VK (s. Diagramme 1 und 2 sowie Tabelle 6). Im wesentlichen fallen bereits in den ersten 24 Berufsjahren die VK-Werte ab (s. Diagramm 3). Bei den Gesunden ist die Abnahme der VK-Werte bis zum 38. Lebensjahr gering, danach steiler. Daher berechnet man hier in guter Annäherung 2 Regressionsgeraden für die Abhängigkeit der Ist-VK vom Lebensalter, eine bis zum 38. Lebensjahr, die andere für die Fälle von 39 und mehr Jahren (s. Diagramm 4). Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den von Bowen und Dubois veröffentlichten Befunden.

Zwischen Zunahme der Untertagetätigkeit und Abnahme von VK bzw. RL besteht aber auch dann ein gesetzmäßiger Zusammenhang wenn das Lebensalter konstant gehalten wird. Mittels der partiellen Korrelation beweisen wir für die nachstehend angeführten Funktionswerte in verschiedenen Gruppierungen der Fälle diese Beziehung (s. auch Tabelle 6):

Tabelle 7. *Durchschnittswerte bei den über 40jährigen*
(Soll-Komplementärluft = 50% der Soll-VK, Soll-Reserveluft = 35% der Soll-VK)

	Soll-VK	VK	Soll-Komplementärluft	Komplementärluft	Soll-Reserveluft	Reserveluft
Gesunde	3586 ± 384 ± 30	3550 ± 810 ± 64	1793 ± 192 ± 15	1763 ± 478 ± 38	1255 ± 134 ± 11	1067 ± 503 ± 40
Bronchitiker	3529 ± 383 ± 29	3077 ± 736 ± 55	1765 ± 192 ± 15	1525 ± 478 ± 27	1235 ± 134 ± 10	879 ± 470 ± 35
Silikoseträger	3563 ± 375 ± 30	2933 ± 676 ± 54	1782 ± 188 ± 15	1455 ± 535 ± 43	1247 ± 131 ± 11	803 ± 388 ± 31

Differenzen

Differenzen zwischen obigen Werten	Soll-VK	VK	Soll-Komplementärluft	Komplementärluft	Soll-Reserveluft	Reserveluft
G—B	+ 57	+ 473	+ 28	+ 238	+ 20	+ 188
Ist die Differenz gesichert?	nein	ja	nein	ja	nein	ja
G—S	+ 23	+ 617	+ 11	+ 308	+ 8	+ 264
Ist die Differenz gesichert?	nein	ja	nein	ja	nein	ja
B—S	— 34	+ 144	— 17	+ 70	— 12	+ 76
Ist die Differenz gesichert?	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Differenzen zwischen Ist- und Sollwerten

	Gesunde	Bronchitiker	Silikoseträger
Differenz Soll-VK/Ist-VK	+ 36	+ 452	+ 630
Ist die Differenz gesichert?	nein	ja	ja
Differenz Soll-Komplementärluft/Ist-Komplementärluft	+ 30	+ 240	+ 327
Ist die Differenz gesichert?	nein	ja	ja
Differenz Soll-Reserveluft/Reserveluft	+ 188	+ 356	+ 444
Ist die Differenz gesichert?	ja	ja	ja

1. für die VK in der Gesamtgruppe, 2. für die RL in der Gesamtgruppe, 3. für die VK bei den Fällen mit einer Untertagetätigkeit von 1—24 Jahren, 4. für die VK bei den Gesunden, 5. für die VK bei den bis 38jährigen Gesunden, 6. für die RL bei den Gesunden.

Tabelle 8. *Tabelle der Abhängigkeitsmaße.* (Alter und Berufsalter in Jahren, VK, Komplementärluft, Reserveluft in Liter)

Nr.	Zusammenhang zwischen	Einfacher Korrelationskoeffizient	Partieller Korrelationskoeffizient	Regressionsgerade	Anzahl der Beobachtungspunkte
			Alle Fälle		
1	Alter (A) und Berufsalter unter Tage (BA)	+0,80		$Y_{A\,BA} = +0{,}80\,x_A - 15{,}97$	1000
2	Alter (A) und Soll-Vitalkapazität (SVK)	−0,45	$r_{A\,SVK\cdot BA} = -0{,}33$	$Y_{A\,SVK} = -0{,}15\,x_A + 43{,}34$	1000
3	Berufsalter unter Tage (BA) und Soll-Vitalkapazität (SVK)	−0,33	$r_{BA\,SVK\cdot A} = +0{,}05$ nicht gesichert	$Y_{BA\,SVK} = -0{,}11\,x_{BA} + 39{,}00$	1000
4	Alter (A) und Vitalkapazität (VK)	−0,66	$r_{A\,VK\cdot BA} = -0{,}39$	$Y_{A\,VK} = -0{,}52\,x_A + 58{,}60$	1000
5	Berufsalter unter Tage (BA) und Vitalkapazität (VK)	−0,59	$r_{BA\,VK\cdot A} = -0{,}15$	$Y_{BA\,VK} = -0{,}46\,x_{BA} + 44{,}90$	1000
6	Alter (A) und Reserveluft (R)	−0,55	$r_{A\,R\cdot BA} = -0{,}30$	$Y_{A\,R} = -0{,}24\,x_A + 21{,}40$	1000
7	Berufsalter unter Tage (BA) und Reserveluft (R)	−0,49	$r_{BA\,R\cdot A} = -0{,}09$ gesichert bei IW. von 0,44%	$Y_{BA\,R} = -0{,}21\,x_{BA} + 15{,}04$	1000
8	Alter (A) und Berufsalter unter Tage (BA) der Fälle mit einer Untertagetätigkeit von 1–24 Jahren	+0,61		$Y_{A\,BA} = +0{,}38\,x_A - 8{,}83$ 1–24	658
9	Alter (A) und Vitalkapazität (VK) der Fälle mit einer Untertagetätigkeit von 1–24 Jahren	−0,57	$r_{A\,VK\cdot BA} = -0{,}42$ 1–24	$Y_{A\,VK} = -0{,}49\,x_A + 57{,}38$ 1–24	658
10	Berufsalter unter Tage (BA) und Vitalkapazität (VK) der Fälle mit einer Untertagetätigkeit von 1–24 Jahren	−0,45	$r_{BA\,VK\cdot A} = -0{,}15$ 1–24	$Y_{BA\,VK} = -0{,}62\,x_{BA} + 46{,}34$ 1–24	658

Gesunde

1	Alter (A) und Berufsalter unter Tage (BA)	+0,75		s. II. Mitteilung	
2	Alter (A) und Vitalkapazität (VK)	—0,58	$r_{A\ VK \cdot BA} = -0{,}33$	$Y_{A\ VK} = -0{,}44\ x_A + 56{,}80$	459
3	Berufsalter unter Tage (BA) und Vitalkapazität (VK)	—0,53	$r_{BA\ VK \cdot A} = -0{,}18$	$Y_{BA\ VK} = -0{,}47\ x_{BA} + 46{,}57$	459
4	Alter (A) sowie Berufsalter unter Tage (BA) einerseits und Vitalkapazität (VK) andererseits bei den Gesunden			Mehrfache lineare Regression: $Y_{VK \cdot A \cdot BA} = -0{,}30\ x_A - 0{,}21 x_{BA} + 54{,}24$	459
5	Alter (A) sowie Berufsalter unter Tage (BA) einerseits und Vitalkapazität (VK) der Fälle bis 38 Jahren andererseits			$Y_{A\ VK} = -0{,}21\ x_A - 0{,}29\ x_{BA} + 52{,}13$	296
6	Alter (A) sowie Berufsalter unter Tage (BA) einerseits und Vitalkapazität (VK) der Fälle von 39 und mehr Jahren andererseits			$Y_{A\ VK} = -0{,}57\ x_A - 0{,}15\ x_{BA} + 66{,}29$	163
7	Alter (A) und Reserveluft (R)	—0,45	$r_{A\ R \cdot BA} = -0{,}21$	$Y_{AR} = -0{,}20\ x_A + 20{,}33$	459
8	Berufsalter unter Tage (BA) und Reserveluft (R)	—0,43	$r_{BA\ R \cdot A} = -0{,}16$	$Y_{BA\ R} = -0{,}22\ x_{BA} + 15{,}75$	459
9	Alter (A) und Berufsalter unter Tage (BA) der Gesunden im Alter von 16—38 Jahren	+0,50		$Y_{A\ BA}$ 16—38 $= +0{,}38\ x_A - 4{,}06$	296
10	Alter (A) und Vitalkapazität (VK) der Gesunden im Alter von 16—38 Jahren	—0,25	$r_{A\ VK \cdot BA} = -0{,}15$ nicht gesichert	$Y_{A\ VK}$ 16—38 $= -0{,}31\ x_A + 53{,}02$	296
11	Berufsalter unter Tage (BA) und Vitalkapazität (VK) der Gesunden im Alter von 16—38 Jahren	—0,26	$r_{BA\ VK \cdot A} = -0{,}17$ gesichert bei einer IW. von 0,35%	$Y_{BA\ VK}$ 16—38 $= -0{,}42\ x_{BA} + 47{,}06$	296
12	Alter (A) und Vitalkapazität (VK) der Gesunden im Alter von 39 und mehr Jahren	—0,52	$r_{A\ VK \cdot BA} = -0{,}39$ nicht gesichert	$Y_{A\ VK}$ 39 und mehr $= -0{,}72\ x_A + 70{,}55$	163

Wenn nicht besonders vermerkt, sind alle Korrelationskoeffizienten signifikant mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit unter 0,27%.

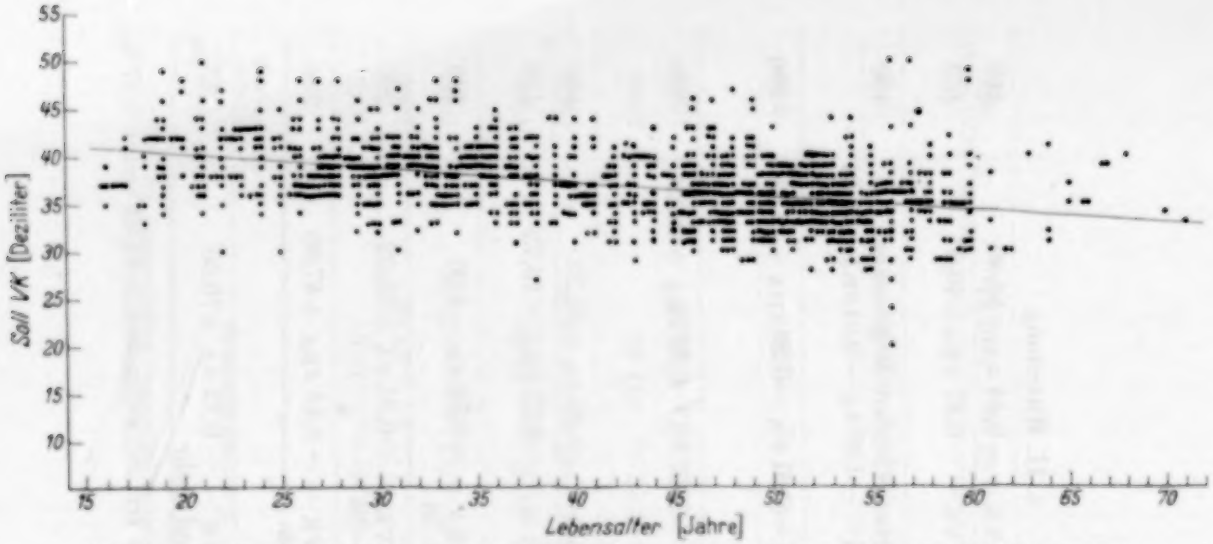

Abb. 1. Streuungsdiagramm zwischen Lebensalter (A) in Jahren und Soll-Vitalkapazität (SVK) in Dezilitern, Anzahl der Beobachtungspunkte 1000, eingezeichnet die Regressionsgerade

$$Y_{A\,SVK} = -0{,}15\,x_A + 43{,}34.$$

Neigung der Bildgeraden 4,3°.

Wir fassen die Sollwerte als das Repräsentativ der Durchschnittsbevölkerung auf. Bemerkenswert ist die relativ geringe Tendenz zum Abfallen der Werte bei zunehmendem Lebensalter. Ordnet man die Soll-VK-Werte nach dem Berufsalter an, so entsteht ein Punkteschwarm mit einer noch geringeren Abnahmetendenz. Der Neigungswinkel der Bildgeraden beträgt dann nur noch 3,2° (siehe Tabellenband). Im Gegensatz zu den Verhältnissen bei den Istwerten wird hier demonstriert, wie die Gegebenheiten in einem Wertekollektiv ohne wirkliche Beziehung zwischen Berufsalter und Abnahme der Meßgrößen beschaffen sind

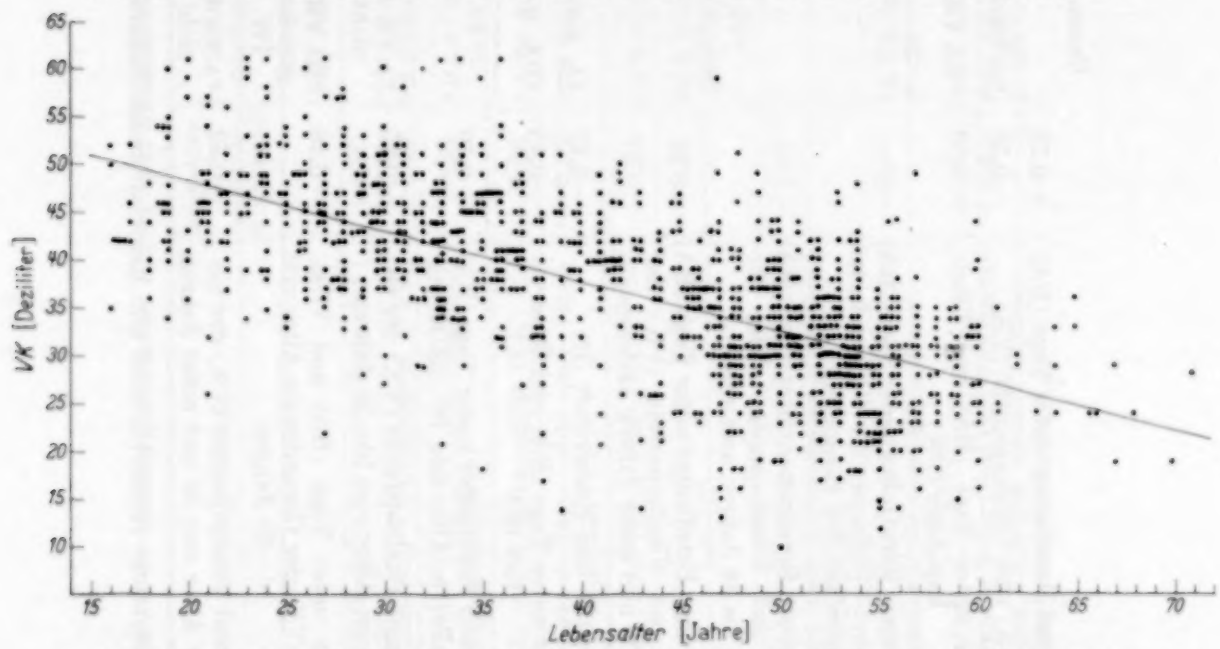

Abb. 2. Streuungsdiagramm zwischen Lebensalter (A) in Jahren und Vitalkapazität (VK = Istwerte) in Dezilitern, Anzahl der Beobachtungspunkte 1000, eingezeichnet die Regressionsgerade

$$Y_{A\,VK} = -0{,}32\,x_A + 58{,}60.$$

Neigungswinkel der Bildgeraden 14,3°.

Bei den Istwerten fällt außer der größeren Streuung auch der größere Neigungswinkel der Bildgeraden auf im Vergleich zur Soll-VK. Der Unterschied zwischen den Neigungswinkeln (Ist-VK – Soll-VK) ist signifikant, erst recht, wenn man die Bildgeraden der Berufsaltersdiagramme vergleicht (3,2°:13°), siehe Tabellenband. Durch diese Ergebnisse wird veranschaulicht, daß bei den Bergleuten mit zunehmendem Alter ein wesentlich größerer Abfall der Werte vorliegt als beim Durchschnitt der Bevölkerung und daß berufliche Faktoren daran ursächlich beteiligt sind

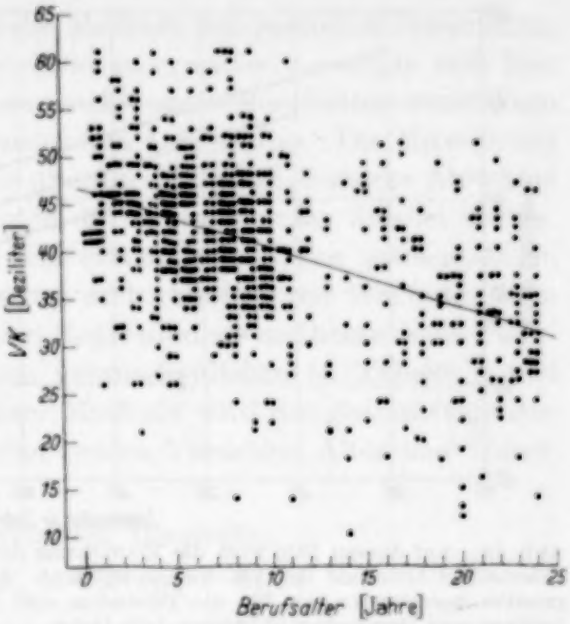

Abb. 3. Streuungsdiagramm zwischen Berufsalter unter Tage (BA) in Jahren und Vitalkapazität (VK) in Dezilitern bei allen Fällen mit einer Untertagetätigkeit von 1–24 Jahren. Anzahl der Beobachtungspunkte 658, eingezeichnet die Regressionsgerade

$$Y_{\substack{BA\,VK\\1-24}} = -0{,}62\,x_{BA} + 46{,}34\,.$$

Neigungswinkel der Bildgeraden 18,1°.

Bei Anordnung nach dem Berufsalter vollzieht sich der Abfall der Werte bereits im wesentlichen in den ersten 24 Jahren. Ordnet man die Fälle mit einer Untertagetätigkeit von 1–24 Jahren nach dem Lebensalter an, dann nimmt der Neigungswinkel der Bildgeraden ab (auf 13,8°), siehe Tabellenband. Wir haben hier ein gegensätzliches Verhalten zur Soll-VK, wo bei Anordnung der Beobachtungspunkte nach dem *Berufsalter* der Neigungswinkel der Bildgeraden gegenüber dem Lebensalter abnahm. Dieses Ergebnis ist nicht verwunderlich, da zwischen wachsendem Berufsalter und Abnahme der Sollwerte keine feste Beziehung besteht (nur eine Scheinbeziehung, vorgetäuscht durch das Verhältnis Alter/Berufsalter), während die partielle Korrelation für die Istwerte das Vorliegen einer solchen Beziehung beweist

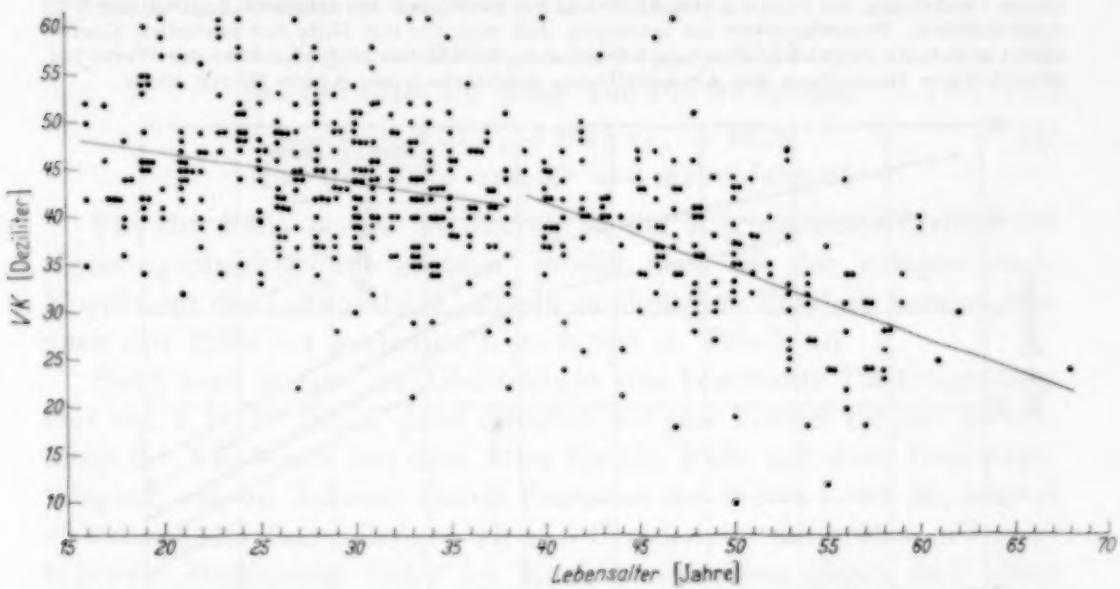

Abb. 4. Streuungsdiagramm zwischen Lebensalter (A) und Vitalkapazität (VK) in Dezilitern bei den Gesunden, Anzahl der Beobachtungspunkte 459, eingezeichnet sind die Regressionsgeraden

$$Y_{A\,VK} = -0{,}31\,x_A + 53{,}02 \text{ für den Bereich von 16–38 Jahren}$$

$$Y_{A\,VK} = -0{,}72\,x_A + 70{,}55 \text{ für den Bereich von 39 und mehr Jahren.}$$

Neigungswinkel der Bildgeraden 8,8 bzw. 19,8°.

Der Abfall der Werte vollzieht sich bis zum 38. Lebensjahr langsam, später schneller. In Annäherung an diese Gegebenheiten berechneten wir 2 Regressionsgeraden, und zwar eine für die Fälle bis zu 38 Jahren, die andere ab 39 Jahren. Wir kommen somit zu ähnlichen Ergebnissen wie DUBOIS und BOWEN

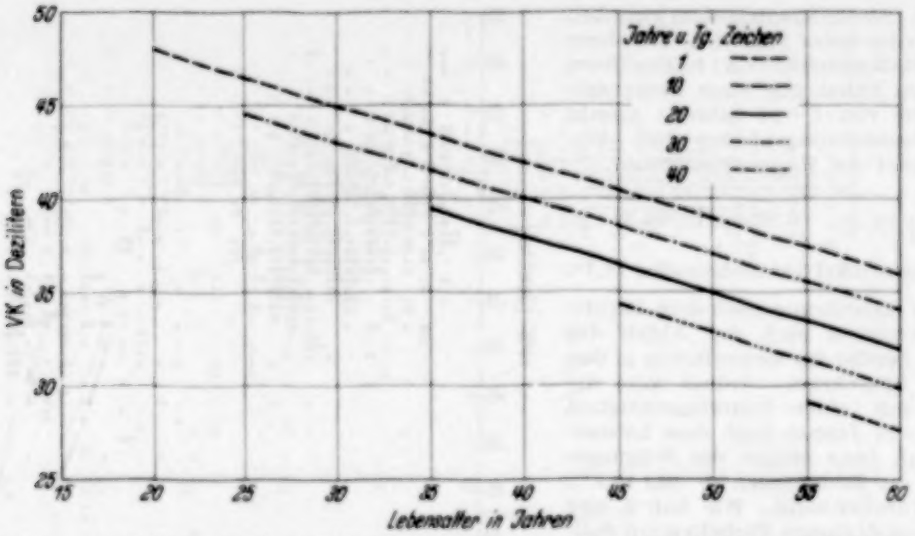

Abb. 5a. Auf diesem Bild wird die Einwirkung der Untertagetätigkeit auf das Verhältnis Lebensalter/Abnahme der VK veranschaulicht. Mit Hilfe der mehrfachen linearen Regression berechneten wir für die Gesunden eine Gleichung, in der die VK-Werte vom Lebens- *und* Berufsalter abhängen. Sie lautet

$$Y_{VK} = -0{,}30\, x_A - 0{,}21\, x_{BA} + 54{,}24\,.$$

Durch Einsetzen der Untertagewerte 1, 10, 20, 30, 40 Jahre erhalten wir 5 Gleichungen, deren Kurven mit höheren Berufsalterswerten stufenweise tiefer im Koordinatensystem liegen und dadurch die Wirksamkeit des Berufsalters demonstrieren. Umgekehrt könnte man natürlich durch Einsetzen verschiedener Alterswerte und Aufzeichnen der so entstandenen Funktionen die Wirkung des Alters auf die Beziehung Berufsalter/Abnahme der VK verdeutlichen. Bemerkenswert ist jedenfalls, daß man die mit Hilfe der partiellen Korrelation gesicherte Beziehung zwischen wachsendem Berufsalter und Abnahme der Werte bei gleichzeitiger Darstellung des Alterseinflusses zeichnerisch vor Augen führen kann

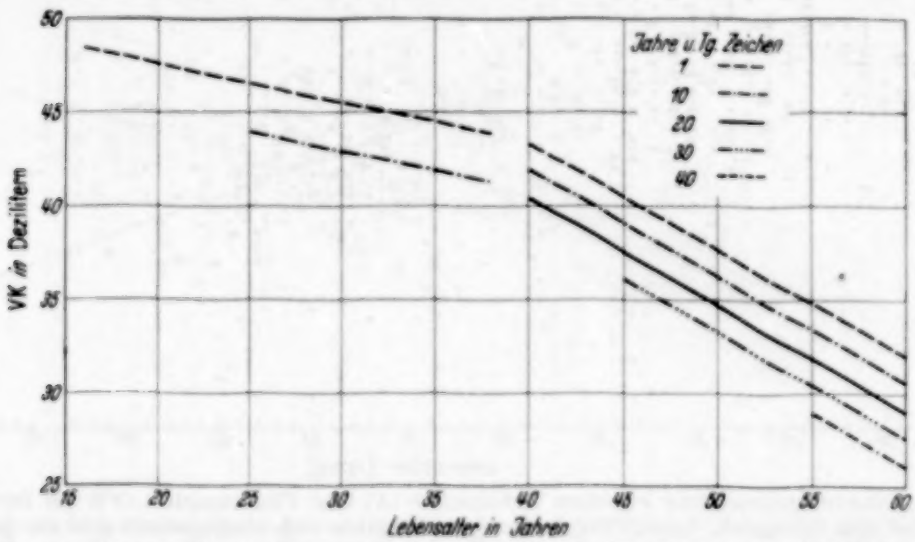

Abb. 5b. Entsprechend dem zweistufigen Abfall der VK-Werte mit wachsendem Alter bei den Gesunden berechneten wir die mehrfache lineare Regression der VK auf Lebens- und Berufsalter unter Tage noch einmal getrennt für die Fälle im Alter bis 38 Jahren sowie für die Fälle im Alter von 39 und mehr Jahren und kamen zu den Gleichungen:

$$Y_{AVK} = -0{,}21\, x_A - 0{,}29\, x_{BA} + 52{,}13_{BA} \text{ für den Bereich von } 16-38 \text{ Jahren}$$

und

$$Y_{AVK} = -0{,}57\, x \quad - 0{,}15\, x_{BA} + 66{,}29_{BA} \text{ für den Bereich von 39 und mehr Jahren.}$$

In diese Gleichungen setzten wir ebenfalls die Untertagewerte 1, 10, 20, 30 und 40 Jahre ein und kommen in modifizierter Form zu den gleichen Ergebnissen wie bei Diagramm 5 (s. dort)

Als Gegenprobe wandten wir die Methode der partiellen Korrelation auch auf die Soll-VK an, und — wie zu erwarten — zeigte sich hier keinerlei Zusammenhang zwischen wachsendem Berufsalter unter Tage und Abnahme der Werte bei konstantem Lebensalter. Die Mitwirkung beruflicher Faktoren auch für die überdurchschnittlich starke Abnahme der statischen Werte bei Bergleuten dürfte somit außer Zweifel stehen.

Den mit Hilfe der partiellen Korrelation gefundenen gesetzmäßigen Zusammenhang zwischen Berufsalter und Abnahme der Werte konnten wir mittels der mehrfachen linearen Regression als mathematische Funktion formulieren und zeichnerisch veranschaulichen (s. Tabelle 8 und Diagramm 5a und 5b). Mit dieser Methode wird die gleichzeitige Abhängigkeit der VK-Werte von den beiden Variablen Alter *und* Untertagetätigkeit dargestellt.

Die Formel lautet für die gesunden Bergleute:

$$Y_{VK} = -0{,}30\,x_A - 0{,}21\,x_{BA} + 54{,}24\,.$$

Im Hinblick auf den zweistufigen Abfall der VK-Werte der Gesunden in Abhängigkeit vom Lebensalter (s. Diagramm 4) berechneten wir außerdem die mehrfache lineare Regression für die gleiche Gruppe bis zum 38. Lebensjahr sowie für die Gesunden von 39 und mehr Jahren getrennt und kamen zu folgenden Gleichungen:

$$Y_{VK} = -0{,}21\,x_A - 0{,}29\,x_{BA} + 52{,}13 \qquad (1)$$

(für die Fälle im Alter von 16—38 Jahren)

$$Y_{VK} = -0{,}57\,x_A - 0{,}15\,x_{BA} + 66{,}29 \qquad (2)$$

(für die Fälle von 39 und mehr Jahren).

Für die Fälle bis zu 38 Jahren ist der Regressionskoeffizient der Untertagetätigkeit am größten, größer noch als der entsprechende Koeffizient des Lebensalters. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt man auch mit Hilfe der partiellen Korrelation (s. Tabelle 8).

Setzt man in eine der Gleichungen eine bestimmte Untertagetätigkeit ein, z. B. 10 Jahre, dann erhalten wir eine Formel für die Berechnung der VK-Werte aus dem Alter für alle Fälle mit einer Untertagetätigkeit von 10 Jahren. Durch Einsetzen der Werte 1, 10, 20, 30 und 40 Jahre unter Tage gelangen wir zu 5 Geraden, die mit größerem Untertagewert stufenweise tiefer im Koordinatensystem liegen und somit die Wirkung der Untertagetätigkeit auf das Abhängigkeitsverhältnis VK/Alter demonstrieren. Selbstverständlich kann man außer den genannten Untertagewerten beliebig viele andere Werte zwischen 1 und 45 einsetzen. Umgekehrt ist analog der Alterseinfluß auf die Beziehung Untertagetätigkeit/VK zu veranschaulichen.

Mit diesen Formeln ist es möglich, für eine bestimmte Gruppe, z. B. eine Untersuchungsreihe oder eine Zechenbelegschaft, den Durchschnittswert der VK aus dem durchschnittlichen Lebens- und Berufs-

alter unter Tage zu berechnen und für alle zukünftigen Lebens- und Berufsaltersdurchschnittswerte vorauszusagen. Immer handelt es sich um Näherungswerte. Diese Feststellungen gelten für Kollektive. Wegen der starken Streuung der Istwerte kann im *Einzelfall* keine sichere Voraussage gemacht werden.

Zusammenfassung

1000 Untertagearbeiter im Alter von 16—71 Jahren wurden spirometrisch untersucht. Die statischen Lungenwerte von 459 lungengesunden Bergarbeitern, 279 Bronchitikern und Emphysembronchitikern und 167 Silikoseträgern aller Grade werden untereinander und über die Soliwerte mit der übrigen Bevölkerung verglichen. Die Vitalkapazität der Bergleute ganz allgemein übertrifft bis zum 30. Lebensjahr den Sollwert wesentlich, um in den späteren Jahren erheblich abzunehmen, bei Emphysembronchitikern und Silikoseträgern früher und signifikant stärker als bei gesunden Bergleuten. Jenseits des 50. Lebensjahres beträgt der Verlust der Vitalkapazität bei den einzelnen Gruppen: Durchschnittsbevölkerung 12%, gesunde Bergleute 37%, Emphysembronchitiker 39%, Silikoseträger etwa 42%. Von wesentlicher Bedeutung erscheint uns die Feststellung, daß die lungengesunden Bergleute gesetzmäßig im Laufe ihrer Untertagetätigkeit statische Reserven einbüßen, 3mal so stark wie die breite Bevölkerung. Diese Entwicklung unterscheidet sich von der der invaliden Emphysembronchitiker und Silikoseträger nur graduell und setzt wohl auch etwas später ein. Als Ursache sehen wir neben anlagebedingten Faktoren die geringere durchschnittliche Untertagetätigkeit bei den Gesunden.

Die Gliederungen der VK (Komplementär-, Atem- und Reserveluft) lassen einige Besonderheiten erkennen: das Atemvolumen bleibt in allen Gruppen und Altersklassen ziemlich konstant. Die Komplementärluft fällt im gleichen Verhältnis zur VK und beträgt durchgehend annähernd 50% der Vitalkapazität. Relativ stärker ist die Abnahme der Reserveluft, deren VK-Anteil von 35% in der Jugend auf etwa 28% im Alter fällt. Auch die Abnahme der Reserveluft, bezogen auf den Ausgangswert der bis 29jährigen, ist größer als die entsprechende Abnahme der Komplementärluft. Dies gilt für alle bergmännischen Gruppen, von den Gesunden bis zu den invaliden Silikoseträgern.

Der auffällige Verschleiß der Lungenreserven von Bergleuten — statisch und dynamisch — ist sicher nicht vorwiegend anlage- oder altersbedingt. Die Bergleute sind in gesundheitlicher Beziehung ein ausgesuchtes Kollektiv, die Abnahme der Werte erfolgt bereits zu einer Zeit, in der von Altersbedingtheit noch nicht zu reden ist. Näher liegt es, hier das Wirken von typisch bergbaulichen Berufsfaktoren anzunehmen, was wir auf verschiedenen Wegen mathematisch-statistisch

beweisen konnten. Schon die ersten 24 Berufsjahre sind ganz entscheidend für die Abnahme der statischen Werte.

(Aus räumlichen Gründen brachten wir nur einen kleinen Teil der für diese Studie angefertigten Diagramme und Tabellen. Die nicht veröffentlichten Unterlagen sammelten wir in einem „Tabellenband" der Interessenten leihweise zur Verfügung steht.)

Literatur

Bowen u. Dubois: Arch. intern. Med. **17**, 863 (1916). Zit. in: Documenta Geigy 1955, S. 243. Basel. — Bruce, T.: Die Silikose als Berufskrankheit in Schweden. Acta med. scand. **110**, 7—383 (1942). — Linder, A.: Statistische Methoden für Naturwissenschaftler, Mediziner und Ingenieure. Basel u. Stuttgart: Birkhauser 1957. — Petry, H.: Kritische Bewertung der spirometrischen Lungen- und Kreislauffunktionsprüfungen. Med. Wiss. Beitr. Ruhrknappschaft Bochum, Nr 2, S. 19—109, 1953.

Priv.-Dozent Dr. M. Carstens,
Recklinghausen, Knappschaftskrankenhaus

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 16, S. 478—489 (1958)

Aus dem Institut für Arbeitshygiene und Berufskrankheiten Prag
(Direktor: Prof. Dr. med. J. Teisinger)

Über den Einfluß des zur Therapie der Bleivergiftung angewendeten Calciumdinatriumsalzes der Äthylendiamintetraessigsäure auf den Eisen- und Kupferspiegel im Blut und Urin

Von
J. Teisinger und V. Fišerová-Bergerová, Prag

Mit 2 Textabbildungen

(Eingegangen am 8. Februar 1958)

In der Literatur gibt es bereits sehr viele Mitteilungen über die therapeutische Wirkung des Calciumdinatriumsalzes der Äthylendiamintetraessigsäure (CaEDTA) bei Bleivergiftungen, sei es, daß das Präparat intravenös, peroral, in der Form eines Ärosols oder auch anders verabreicht wird. Sehr wenige Mitteilungen gibt es jedoch darüber, ob CaEDTA dem Organismus auch einige wichtige Metalle, besonders Eisen und Kupfer entziehen kann. Mit Rücksicht darauf, daß die beschriebene Therapie sich sehr verbreitet und auch in die Praxis eindringt, hielten wir es für nötig, auch dem Verhalten des Eisens und des Kupfers im Blutserum und deren Ausscheidung nach CaEDTA-Verabreichung Aufmerksamkeit zu widmen.

Experimenteller Teil

Methodik

Blutabnahme: Etwa 5 ml Blut wurden mit einer Anticorro-Nadel direkt in eine vorher mit Salpetersäure und redestilliertem Wasser ausgewaschene Eprouvette abgenommen. Das Blut wurde noch am selben Tag unter Anwendung der im weiteren beschriebenen Methode auf Eisen und Kupfer analysiert.

Urinabnahme: Es wurde 24-Std-Urin in Gefäßen, die sorgfältig mit Salpetersäure und redestilliertem Wasser ausgewaschen worden waren, gesammelt.

Vorgang zur Bestimmung von Eisen und Kupfer in biologischen Flüssigkeiten

Es war nötig, eine für die Bestimmung der beiden Metalle in biologischem Material in Gegenwart von Komplexon geeignete Methode zu finden. Der Einfluß von Komplexon auf die Bestimmung der beiden Metalle und das Suchen einer geeigneten Methode wird in der Zeitschrift Pracovní lék. 1958 veröffentlicht; hier wird nur eine kurze Arbeitsanleitung angeführt.

Apparatur: Kolorimeter Coleman junior und Spekker, Filter 604; runde Cuvetten von 20 mm Durchmesser.

Reagentien: Redestillierte 6 n Salzsäure und daraus verdünnte 0,2 n Salzsäure, 20%ige Trichloressigsäure, 25%iges Ammoniak, das im Verhältnis 1:1 mit Wasser verdünnt wurde, 25%ige Ammoniumacetat-Lösung, 30%iges Wasserstoffsuperoxyd (Merck), 0,1%iges Phenolphthalein, 2%iges Hydroxylaminhydrochlorid, 0,5%ige alkoholische Lösung von 2,2-Dipyridyl, 2%ige äthanolische Lösung von Natriumdiäthyldithiocarbaminat, redestilliertes Wasser, destillierter Äther, Äthanol und Amylalkohol. Der Eisenstandard wurde aus Mohrschem Salz, der Kupferstandard aus Kupfervitriol bereitet. 1%ige Lösung von Komplexon III. Es wurden Chemikalien der höchst erreichbaren Reinheit verwendet.

Analysenvorgang zur Eisen- und Kupferbestimmung im Blutserum, der auch für die Bestimmung nach Komplexonverabreichung geeignet ist. 2 ml Serum, die durch Zentrifugieren von ungefähr 5 ml Blut gewonnen wurden, werden mit 1 ml 6 n HCl angesäuert, die Probe wird gemischt, und nach 10 min werden 2 ml 20%ige Trichloressigsäure zugegeben. Die Probe wird wieder gründlich gemischt und weitere 10 min stehengelassen. 3 ml des Überstehenden werden nach Zentrifugieren in einem kalibrierten Reagensglas mit 1 ml Hydroxylamin gemischt und mit Ammoniak tropfenweise bis zum Umschlag von Phenolphthalein versetzt. Das überschüßige Ammoniak wird unter Verwendung des gleichen Indikators mit 0,2 n HCl genau neutralisiert. Durch eine Ammoniumacetat-Lösung wird das Gesamtvolumen auf 9 ml aufgefüllt und nachher 1 ml Dipyridyl zugesetzt. Nach 24 Std wird bei der Wellenlänge 520 mμ gemessen. Durch einen Blindversuch wird gleichzeitig die Reinheit der Chemikalien kontrolliert. Nachdem die Eisenprobe gemessen wurde, wird 1 ml Diäthyldithiocarbaminatlösung zugesetzt und mit 10 ml Äther-Amylalkohol-Gemisch im Verhältnis 1:1 extrahiert. Nach Verteilung der Phasen wird die obere Schicht bei der Wellenlänge 440 mμ kolorimetriert. Die Eichkurve wird auf ähnliche Weise für den Konzentrationsumfang von 0,5 bis 5 μg/ml gewonnen.

Für die Bestimmung dieser Metalle im Urin, wo die Konzentrationen ungefähr 10mal geringer sind, war es nötig, größere Probemengen zu verwenden. Wir waren bemüht, vor allem die Mineralisierung zu umgehen, einerseits mit Rücksicht auf die Mühseligkeit und lange Dauer der Analyse, andererseits mit Rücksicht auf die Möglichkeit einer Verunreinigung der Proben durch Spuren dieser Metalle bei der Mineralisation durch verwendete Säuren und Glas.

Eisenbestimmung im Urin. In einem 100-ml-Becherglas werden auf einer elektrischen Kochplatte 30 ml Urin eingedampft, die vorher mit einigen Tropfen Ammoniak alkalisiert und zu denen 2 Tropfen 30%iges Wasserstoffsuperoxyd zugesetzt wurden. Wenn die Probe zur Hälfte abgedampft und abgekühlt ist, setzt man wieder Ammoniak und 2 Tropfen Wasserstoffsuperoxyd zu. Nachher, unter ständigem Rühren (durch Bewegung des ganzen Becherglases), wird der Urin ungefähr zu 3 ml abgedampft. Durch die Wirkung des Peroxyds wird der Urin teilweise entfärbt, so daß das Konzentrat ungefähr die ursprüngliche Urinfarbe hat. Der Probe werden nach Abkühlung 2 ml 6 n HCl zugesetzt und die Menge wird in eine kalibrierte Zentrifugiercuvette gegossen. Das Becherglas wird mit 3 ml Trichloressigsäure, die nach Verlauf von 10 min der Probe zugesetzt werden, ausgespült. Dann wird mit redestilliertem Wasser auf 8 ml ergänzt und zentrifugiert. 6 ml der überstehenden Flüssigkeit und 3 ml Hydroxylamin werden auf dieselbe Weise neutralisiert, wie es bei der Eisenbestimmung im Blut beschrieben ist. Durch Ammoniumacetat wird das Gesamtvolumen der Probe auf 17 ml ergänzt. Davon werden je 8 ml in 2 Bechergläser pipettiert. In das erste Reagensglas

wird 1 ml Dipyridyl, in das zweite (Blindlösung) 1 ml Wasser gegeben. Die Proben werden am nächsten Tage gegeneinander bei der Wellenlänge 440 mμ gemessen.

Kupferbestimmung im Urin. Aus 40 ml Urin, der mit Ammoniak bis zum Umschlag von Phenolphthalein neutralisiert wurde, werden 20 ml durch ein Gemisch von 10 ml Äther und 5 ml äthanolischer Lösung von Diäthyldithiocarbaminat extrahiert. Falls sich die Phasen nach Durchschütteln nicht verteilen, wird an der Wand eine kleine Menge Äthanol eingegossen. Die abgetrennte ätherische Phase wird nachher durch 2- bis 3faches Waschen mit einer größeren Menge redestilliertem Wasser gereinigt. Nach Ergänzung des ätherischen Extraktes mit Alkohol auf ein Volumen von 10 ml, wird gegen die Blindlösung kolorimetriert. Die Blindlösung gewinnen wir so, daß wir weitere 20 ml neutralisierten Urin auf gleiche Weise extrahieren, jedoch statt der äthanolischen Lösung von Diäthyldithiocarbaminat reines Äthanol verwenden. Die Blindlösung hat gewöhnlich eine Extinktion von ungefähr 0,01 gegen Wasser. Bei jeder Analysenserie ist eine Kontrolle mittels einer bestimmten zugesetzten Menge Kupfer nötig.

Genauigkeit und Empfindlichkeit der Methoden: Die Werte, die höher sind als der normale Eisen- und Kupferspiegel im Blut und Urin, haben eine geringere Fehlerbreite (±10%), wogegen die niedrigeren Werte eine größere Fehlerbreite aufweisen. Es ist daher möglich, diese Methoden, deren Empfindlichkeitsgrenzen dicht unter dem Durchschnitt der Normalwerte liegen, für den Nachweis von erhöhten Eisen- und Kupferspiegelwerten im Urin und im Blut zu verwenden.

Diese Methoden sind adäquat den Methoden, die laufend zur Eisen- und Kupferbestimmung in biologischen Flüssigkeiten angewendet werden. Die größte Fehlerquelle ist die Verunreinigung der Proben bei der Abnahme und die Verwendung an ungenügend reinen Chemikalien und Lösungen. Es ist daher nötig, sorgfältig zu arbeiten und ständig eine Kontrolle mittels Blindlösungen durchzuführen.

CaEDTA-Verabreichung: CaEDTA, Edtacal, tschechoslowakisches Erzeugnis der Fa. Synfarma, wurde in intravenöser Injektion, und zwar als 15 ml 18,6%ige wäßrige Lösung, das ist 2,8 g CaEDTA, verabreicht.

Ergebnisse

1. Wir untersuchten zuerst *Eisen* und *Kupfer* im *Blutserum* der gesunden Menschen — aus technischen Gründen — bei Blutspendern. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 1 angeführt. Weiter wurden die *Normalwerte* des *Eisen-* und *Kupferspiegels* im *Urin* bestimmt. Es wurde der Urin der an der Klinik für Berufskrankheiten in Prag hospitalisierten Menschen untersucht. Es handelte sich meistens um Silikosekranke oder um andere Krankheiten, die unserer Meinung nach die Umwandlung dieser Metalle nicht beeinflussen. Einige Urinproben wurden von gesunden Menschen abgenommen. Die Ergebnisse sind gleichfalls in der Tabelle 1 angeführt. Die in allen Tabellen angeführten Durchschnittswerte und anderen statistischen Berechnungen haben wir — mit Rücksicht auf die Häufigkeitsverteilung — logarithmisch berechnet.

Tabelle 1. *Normale Eisen- und Kupferspiegelwerte im Blutserum und Urin*

Gruppe	Männer				Frauen			
	Personenzahl	log des Durchschnitts	Durchschnitte	Grenzwerte	Personenzahl	log des Durchschnitts	Durchschnitte	Grenzwerte
Fe im Blut µg-%	88	2,1050 ± 0,1080	127	76—243	80	2,1478 ± 0,1432	141	62—245
Cu im Blut µg-%	50	2,0694 ± 0,1870	117	49—256	36	2,2243 ± 0,1599	168	75—312
Fe im Urin µg/24 Std	57	1,5959 ± 0,7205	39	Spuren-250	15	1,5707 ± 0,7948	37	Spuren-290
Cu im Urin µg/24Std	53	1,5885 ± 0,6229	39	Spuren-180	11	1,5167 ± 0,5246	33	Spuren- 86

2. Bestimmung des Eisen- und Kupferspiegels im *Blutserum* der *Kontrollgruppe* nach Verabreichung von CaEDTA. Von 5 gesunden, gegen Blei nicht exponierten Freiwilligen wurde 2mal das Blut (in einem 24-Std-Intervall) auf die angeführte Weise abgenommen, nachher CaEDTA injiziert und das Blut weiterhin in kürzeren Zeitintervallen abgenommen und das Serum auf Eisen (Tabelle 2), bei einer Person auch auf Kupfer (das Ergebnis ist als Beispiel in der Abb. 1 angeführt) analysiert. Bei 4 weiteren Freiwilligen wurde nur Kupfer im Blut in der 4. und 14. Std nach der Injektion (Tabelle 3) untersucht. In den Tabellen sind die Ergebnisse der Prüfung der Durchschnittswerte laut der Regel 3σ (M/s_d*) für die Metallspiegelwerte im Blut vor CaEDTA-Verabreichung (1. Tabellenzeile) und in einem gewissen Zeitintervall nach CaEDTA-Verabreichung angeführt. Eine bedeutsame Veränderung der Metallspiegelwerte ergab sich, falls M/s_d größer war als 3.

Tabelle 2. *Eisenspiegel im Blutserum von 5 Personen der Kontrollgruppe nach CaEDTA-Verabreichung*

Zeit nach CaEDTA-Verabreichung	Zahl der Untersuchungen	Durchschnittlich µg-%	Grenzwerte µg-%	M/s_d
vor	10	113	73—208	
2 Std nach	5	166	130—235	3,48
5 Std nach	5	189	141—272	3,83
8 Std nach	5	175	120—245	3,03
11 Std nach	5	141	112—185	1,16
16 Std nach	5	108	80—185	0,59
24 Std nach	5	92	66—170	1,63

Tabelle 3. *Kupferspiegel im Blut der Personen der Kontrollgruppe nach CaEDTA-Verabreichung*

Zeit nach CaEDTA-Verabreichung	Personenzahl	Durchschnittlich µg-%	Grenzwerte µg-%	M/s_d
vor	4	101	40—195	
4 Std nach	4	172	107—290	6,15
14 Std nach	3	75	35—120	0,96

* M = durchschnittliche Differenz der arithmetischen Mittelwerte. s_d = Standarddeviation dieser Differenz.

Eisen- und Kupferausscheidung im *Urin* nach CaEDTA-Verabreichung bei der *Kontrollgruppe*.

Von 5 gesunden Personen und 10 Kranken aus der Klinik für Berufskrankheiten in Prag, die nie bleiexponiert waren und in ihrer Anamnese keine Krankheit hatten, die Einfluß auf die Eisenumwandlung hätte (meistens handelte es sich um Silikosekranke), wurde der Urin unter den angeführten Bedingungen während zweier Tage von 8 Uhr morgens bis 8 Uhr morgens gesammelt. Nach der Abnahme der letzten Urinprobe wurde CaEDTA injiziert und nachher wurde der Urin weitere 2 Tage gesammelt. In allen Fällen wurde der Urin auf Eisen, in 10 Fällen auch auf Kupfer analysiert. Bei der Prüfung mittels des *t*-Testes verblieben die Kupfer- und Eisenspiegelwerte im Urin bei den beiden Gruppen in den Grenzen der in der Tabelle 1 angeführten Normalwerte. Der *t*-Test ergab auch, daß es keinen statistischen Unterschied zwischen der Ausscheidung der beiden Metalle nach der CaEDTA-Verabreichung an gesunde und an kranke Personen gibt. Deswegen vereinten wir die beiden Gruppen und benützten sie als Kontrollgruppe. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 4 angeführt.

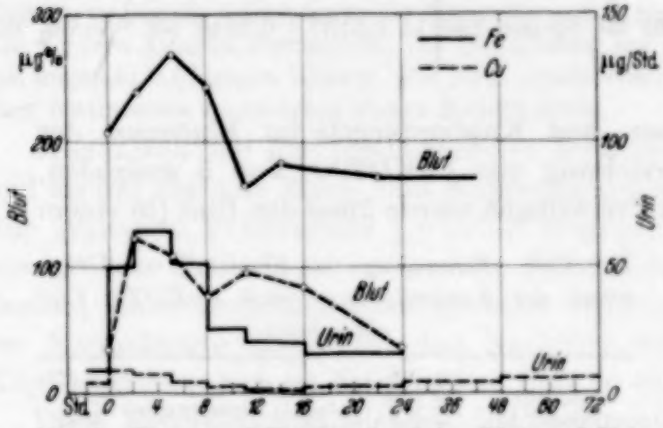

Abb. 1. Eisen- und Kupferspiegel im Blut und Urin nach einer Injektion von CaEDTA. Auf der Abszisse sind die Stunden nach der CaEDTA-Verabreichung, auf der Ordinate links ist der Maßstab für Fe und Cu im Blut in µg-%, auf der Ordinate rechts ist der Maßstab für Eisen und Kupfer im Urin in µg/Std angegeben. Die Eisenspiegelwerte sind mit voller Linie, die Kupferspiegelwerte mit gestrichelter Linie gezeichnet

Tabelle 4. *Eisen und Kupfer im Urin der Kontrollgruppe nach CaEDTA-Verabreichung*

Zeit nach CaEDTA-Verabreichung	Eisen µg/24 Std				Kupfer µg/24 Std			
	Personenzahl	Durchschnitt	Grenzwerte	M/s_d	Personenzahl	Durchschnitt	Grenzwerte	M/s_d
vor	15	36	0–218		10	30	0–124	
1. Tag nach	15	378	123–1080	5,45	10	160	62–249	3,76
2. Tag nach	12	166	72– 640	2,62	10	77	41–209	2,10

M/s_d in der Tabelle bezieht sich auf die Unterschiede zwischen den Metallspiegelwerten vor der CaEDTA-Verabreichung (1. Tabellenzeile) und am *n*-Tage nach der Verabreichung.

Eisenspiegelwerte im *Blutserum* nach der CaEDTA-Verabreichung bei der *chronischen Bleivergiftung*.

9 Kranken wurde das Blut auf die angeführte Weise vor der Edtacal-Verabreichung abgenommen. Nach der Injektion nahmen wir wieder Blut ab, und zwar in der Zeit, wo wir, laut der Kontrollgruppe, ungefähr den maximalen Eisenspiegel im Serum und die Rückkehr zum Normalwert, das ist in der 4. und 14. Std nach der Injektion, bereits voraussetzten. Das Blut wurde auf Eisen analysiert; die Ergebnisse sind in der Tabelle 5 angeführt. *M/sd* in der Tabelle bezieht sich auf die Unterschiede zwischen den Eisenspiegelwerten im Blut vor der Injektion (die laut dem *t*-Teste in den Grenzen der in der Tabelle 1 angeführten Normalwerte verbleiben) und in der 4. und 14. Std nach der Injektion. Laut dem *t*-Teste gibt es keinen Unterschied zwischen dem Eisenserumspiegel in der 4. Std nach der Injektion bei den Bleivergifteten und in der 5. Std der Kontrollgruppe ($P > 0{,}05$). Kupferspiegelwerte führen wir nicht an, mit Rücksicht auf eine technische Störung bei der Blutabnahme, die es uns unmöglich machte, für ihre Richtigkeit zu haften.

Tabelle 5. *Eisenspiegel im Serum von 9 chronisch Bleivergifteten, die mit CaEDTA behandelt wurden*

Zeit nach CaEDTA-Verabreichung	Zahl der Untersuchungen	Durchschnittlich µg-%	Grenzwerte µg-%	M/s_d
48 Std	31	126	75—178	
4 Std	26	210	116—325	4,92
14 Std	25	129	57—195	0,54

Eisen- und Kupferausscheidung im *Urin* nach der Verabreichung von Edtacal an *11 chronisch Bleivergiftete*.

Das Präparat wurde jeden 3. Tag injiziert und jeder Patient bekam 3—7 Injektionen. Während der ganzen Kur wurden 24-Std-Urinproben auf Eisen, bei 8 Patienten auch auf Kupfer analysiert. Bei der Prüfung durch den *t*-Test waren die Spiegelwerte der beiden Metalle vor dem Beginn der Kur in den Grenzen der in der Tabelle 1 angeführten Normalwerte.

Es schien laut Abb. 2, daß die Menge des ausgeschiedenen Eisens mit der Zahl der Injektionen sinkt, es war jedoch nicht möglich, die statistische Signifikanz der Unterschiede zwischen den Eisenspiegelwerten nach den einzelnen nacheinander folgenden Injektionen nachzuweisen. Falls man jedoch die ganze Kur (6 Injektionen) in zwei Etappen teilt (das ist die ersten 3 Injektionen und die zweiten 3 Injektionen), sieht man, daß in der ersten Etappe besonders in den ersten 24 Std viel mehr Eisen als in der zweiten Etappe ($M/sd = 3{,}15$) ausgeschieden wird. Die Eisenausscheidung am Beginn der Kur unterscheidet sich dabei nicht von der Kontrollgruppe ($P > 0{,}05$). In der Tabelle 6 sind die nach der ersten Injektion ausgeschiedenen Werte angeführt. *M/sd* bezieht sich auf den Eisenspiegel vor dem Beginn der Kur

Tabelle 6. *Eisen- und Kupferausscheidung nach der ersten CaEDTA-Injektion bei chronisch Bleivergifteten*

Zeit nach CaEDTA-Verabreichung	Eisen µg/24 Std						Kupfer µg/24 Std					
	Personenzahl	Durchschnitt	Grenzwerte	M/s_d	t	P	Personenzahl	Durchschnitt	Grenzwerte	M/s_d	t	P
vor	9	82	55 — 146		1,75	$> 0{,}05$	8	29	Spuren-125		0,04	$> 0{,}7$
1. Tag	9	448	114 — 1680	3,27	0,62	$> 0{,}5$	8	111	31 — 320	3,07	1,03	$> 0{,}3$
2. Tag	9	220	75 — 473	3,13	0,93	$> 0{,}3$	8	69	Spuren-195	2,97	0,22	$> 0{,}9$
3. Tag	9	109	31 — 298	1,94			8	6	Spuren- 68	2,72		

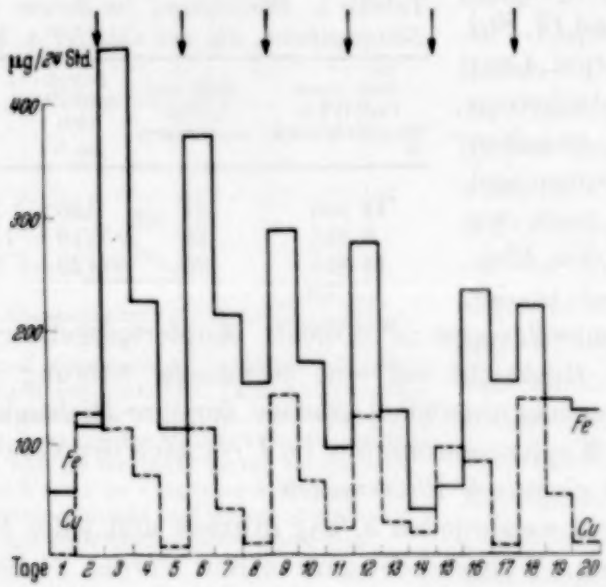

Abb. 2. Eisen- und Kupferausscheidung im Urin nach einer wiederholten Dosis von CaEDTA. Auf der Abszisse ist die Dauer des Versuches in Tagen, auf der Ordinate sind die binnen 24 Std ausgeschiedenen Eisen- und Kupfermengen in µg angeführt. Die CaEDTA-Injektion ist mit einem Pfeil bezeichnet. Die Eisenspiegelwerte sind mit voller Linie, die Kupferspiegelwerte mit gestrichelter Linie gezeichnet. Die Kurven stellen einen Durchschnitt von 11 untersuchten chronisch Bleivergifteten dar

(1. Tabellenzeile), der t-Test auf den Unterschied gegenüber der Kontrollgruppe (Tabelle 4). Die Werte des t-Testes unterscheiden sich wesentlich von der Norm, falls $P < 0{,}01$.

Was die Kupferwerte betrifft, gab es keinen Unterschied zwischen den Spiegelwerten nach der ersten Edtacal-Injektion und nach den weiteren (s. Abb. 2). In der Tabelle 6 sind die nach der ersten Injektion ausgeschiedenen Werte angeführt. M/sd bezieht sich auf den Unterschied zwischen den Kupferspiegelwerten vor der Injektion (1. Tabellenzeile) und am n-Tage nach der Injektion. Es wurde festgestellt, daß es keinen Unterschied zwischen der Kupferausscheidung bei den Bleivergifteten und der Kontrollgruppe gibt (t-Test in der Tabelle).

Diskussion

Wir überzeugten uns zuerst von den normalen Eisen- und Kupferspiegelwerten im Blutserum und von der normalen Eisen- und Kupferausscheidung.

In der Literatur ist eine ganze Reihe von Untersuchungen an Versuchspersonen genügend beschrieben, wo die Blutserumspiegelwerte dieser Metalle festgestellt wurden. CHALOUPKA, LEVERTON und DIEDRICHSEN fanden bei 275 Frauen 116 ± 33 µg-% Eisen, FOWLER und BARRER stellten bei 130 Personen 106 ± 61,3 µg-% Eisen fest, DAHL hält die Werte über 200 µg-% für pathologisch. DONNER und DAUM (2) fanden bei 23 Personen 106 ± 13 µg-% Eisen im Blutserum. Einen Überblick über die älteren Literaturquellen veröffentlichten in ihrer Monographie VANOTTI und DELACHAUX, ihre Angaben unterscheiden sich nicht wesentlich von den hier angeführten Werten; den Literaturangaben nach scheint es jedoch, daß die Frauen gewöhnlich etwas weniger Plasma-Eisen als die Männer haben. Wenn unsere Ergebnisse an Versuchspersonen sich auch nicht wesentlich von den Literaturangaben unterscheiden, so fanden wir eher höhere Durchschnittswerte, was vielleicht damit zusammenhängt, daß nur Blutspender untersucht wurden. Wir stellten bei 88 Männern durchschnittlich 127 µg-% fest (von 76 bis 243 µg-%). Die gleichen Werte fanden wir bei 80 Frauen, und zwar durchschnittlich 141 µg-% (von 62 bis 245 µg-%) Eisen im Blutserum.

Auch die von uns festgestellten Kupferwerte im Blutserum verbleiben in den Grenzen der Literaturangaben.

VENTURA und WHITE geben z. B. 109 bis 124, durchschnittlich 116 µg-% an, MUNCH und PETERSON (1) nennen für Männer durchschnittlich 106 (85—164), für Frauen 126 (99—154) µg-% Kupfer. DONNER und DAUM (1) geben für Männer 101 ± 19 µg-%, für Frauen 117 ± 20 µg-% Kupfer an. Wir fanden bei 50 Männern durchschnittlich 117 µg-% (49—256 µg-%), bei 36 Frauen 168 µg-% (75—312 µg-%) so daß der Kupferspiegel im Blutserum bei Frauen bedeutend höher ist als bei Männern.

Verhältnismäßig wenige Arbeiten, die sich mit der Urinausscheidung dieser Metalle befassen, führen die Untersuchung in größeren Reihen von Versuchspersonen durch.

Solche Personen, bei denen Eisen im Urin bestimmt wurde, führen BARRER und FOWLER an, die bei 100 Männern die Werte von 90 bis 1290 µg Fe/24 Std, durchschnittlich 395 µg Fe/24 Std nachwiesen; bei einer gleichen Zahl von Frauen fanden diese Autoren durchschnittlich 489 µg Fe/24 Std (80—1630 µg/24 Std). Eine ganze Reihe von Arbeiten (BASSETT u. Mitarb., HENRIQUES und ROLAND, SCOTT), die nur einige wenige Untersuchungen anführen, geben verschiedenste Eisenwerte von 0 bis 1 mg an. Wir fanden bei 57 Männern durchschnittlich 39 µg je 24 Std (Spuren bis zu 250 µg/24 Std), bei 15 Frauen 37 µg/24 Std (Spuren bis zu 290 µg/24 Std).

Auch die Literatur, die sich mit der Kupferausscheidung befaßt, unterscheidet sich wesentlich.

MUNCH und PETERSON (2) geben Werte bis 80 µg/24 Std, RABINOWITCH fand bei 50 Personen Spuren bis 700 µg/24 Std. LEVERTON und BINKLEY fanden bei 69 Fällen durchschnittlich 20 µg/24 Std. Eine ganze Anzahl von Autoren gibt Werte an, die sich der unteren oder oberen Grenze der hier zitierten Werte nähern. DONNER und DAUM führen 332 ± 47 µg Cu/24 Std auf. Wir fanden bei 53 Männern durchschnittlich 39 µg/24 Std (Spuren bis zu 180), bei 11 Frauen 33 µg/24 Std (Spuren bis 86).

Abschließend kann man sagen, daß die von uns festgestellten Normalwerte von den in der Literatur angegebenen Werten nicht wesentlich abweichen. Eine klare Abgrenzung der Literaturangaben für die Urinausscheidung der beiden Metalle ist ohne Zweifel durch Mangel an geeigneten analytischen Methoden verursacht, die eine sichere Bestimmung der Spuren dieser überall anwesenden Metalle garantieren würden. Eine Verunreinigung der Proben bei der Abnahme und mangelnde Reinheit der Chemikalien sind wahrscheinlich die Hauptursachen der verschiedenen Literaturangaben.

Bisher gibt es wenige Erfahrungen darüber, wie sich Eisen und Kupfer bei Menschen, die mit CaEDTA behandelt werden, im Urin ausscheiden, besonders wie sich die Spiegelwerte dieser Metalle im Blutserum ändern. Figueroa u. Mitarb. wendeten CaEDTA zur Behandlung der Hämosiderose an und fanden in der Kontrollgruppe der gesunden Personen nach Verabreichung von großen Infusionsdosen (täglich 4, 3, 2 und 1 g CaEDTA) im Urin bis 3 mg Eisen. Gleichfalls Riegers verabreichte 11 gesunden Personen langsam intravenös 0,1 g CaEDTA/1 kg Gewicht als 1%ige Lösung in 50%iger Glucoselösung. Er stellte fest, daß die ausgeschiedene Eisen-, Kupfer-, Zink- und Bleimenge im Urin sich nach dieser Injektion bedeutsam erhöht.

Wir verfolgten die Blutserum- und Urin-Spiegelwerte der beiden Metalle und verabreichten die CaEDTA-Dosen, die wir für die Behandlung der Bleivergiftungen einführten. Aus unserer Praxis bei der Verfolgung des ausgeschiedenen Bleies ist ersichtlich, daß sehr viel an der Art der CaEDTA-Verabreichung liegt (allgemein wirksamer bei derselben Dosis ist eine langfristige Verabreichung mittels intravenöser Infusion oder wiederholte intravenöse Verabreichung von kleineren Dosen, als eine einmalige schnelle Verabreichung der ganzen Dosis). Es ist nötig, beim Vergleichen der durch verschiedene Autoren festgestellten Werte daran zu denken, obwohl dieser Umstand für die medizinische Praxis nicht so wichtig ist.

Aus unseren Analysen von Blutserum bei der Kontrollgruppe folgt, daß der Eisenspiegel nach Edtacal-Injektion sich bereits nach 2 Std bedeutsam erhöht und im Maximum in der 4.—5. Std nach der Injektion etwa um die Hälfte erhöht wird. Binnen 11, spätestens 16 Std kehrt der Blutspiegel zum Normalwerte zurück. Laut Untersuchung des Eisenspiegels im Blutserum in der 4. Std (Maximum) und in der 14. Std (Rückkehr zum Normalwerte), nach CaEDTA-Verabreichung an Bleivergiftete, kann man den Verlauf des Eisenspiegels im Blut bei diesen Kranken für denselben halten, wie bei der Kontrollgruppe.

Die im Urin ausgeschiedene Eisenmenge folgt dem Eisenspiegel im Blutserum. Bei der fraktionierten Urinuntersuchung der Kontrollgruppe

trat die maximale Ausscheidung größtenteils um die 4. Std mit einer durchschnittlichen Ausscheidungsgeschwindigkeit von etwa 60 μg/Std ein.

Die Ausscheidung ist praktisch binnen 24 Std nach der Injektion beendet. Am 2. Tage, als auch die Eisenausscheidung sowohl bei der Kontrollgruppe als auch bei den chronisch Bleivergifteten erhöht schien, konnten wir eine erhöhte Ausscheidung nur bei den Bleikranken statistisch nachweisen. Bei diesen Leuten verfolgten wir die Eisenausscheidung im Verlaufe einer Edtacal-Behandlung. Es ist auffallend, daß mit der Zahl der verabreichten Injektionen die ausgeschiedene Eisenmenge sinkt. Am Beginn der Kur wird Eisen auf die gleiche Weise wie bei der Kontrollgruppe abgegeben, am Ende der Kur wird nur ungefähr die Hälfte der ursprünglichen Menge ausgeschieden. Man kann also schließen, daß im Verlaufe der Kur der Eisenvorrat im Organismus und daher auch die Eisenausscheidung sinkt. Am Beginn der Injektionskur wurde durchschnittlich ungefähr 12mal mehr Eisen als normal ausgeschieden (im äußersten Falle 34mal mehr). Solche erhöhte Mengen fanden wir auch bei unserer Kontrollgruppe, und sie stimmen mit den von Rieders angegebenen Werten (430—1700 μg/24 Std) überein und sind ungefähr um die Hälfte niedriger, als die von Figueroa u. Mitarb. angegebenen Werte für Ausscheidung nach Infusion.

Die Kupferspiegelwerte werden laut unseren Versuchen nach Verabreichung von CaEDTA viel weniger als Eisenspiegelwerte geändert. Nach einem Kontrollversuch ist der Verlauf des Kupferspiegels im Blut und im Urin analog wie bei Eisen, und die Ausscheidung ist binnen 24 Std vollkommen beendet. Der Kupferspiegel im Blut bei der Kontrollgruppe erhöhte sich wesentlich in den ersten 4 Std (um mehr als die Hälfte), und binnen 14 Std kehrte er zum Normalwert zurück.

In 24-Std-Urin gibt es durchschnittlich eine 4fach höhere Kupfermenge am Tage nach der CaEDTA-Injektion als vorher (im Grenzfalle wurde sie mehr als 16fach erhöht). Auch bei den Bleivergifteten wurde nach der Injektion der Kupferspiegel durchschnittlich mehr als 3fach erhöht, und es gab keinen Unterschied in der Kupferausscheidung im Vergleich zur Zahl der verabreichten Injektionen. Unsere Ergebnisse sind, was die Kupferausscheidung betrifft, mehrfach niedriger als bei Rieders. Für die Tatsache können wir keine Erklärung finden, vielleicht könnte sie durch die Verschiedenheit der Methode verursacht sein.

Aus unseren Versuchen kann man daher schließen, daß bei der CaEDTA-Injektionskur gewisse Verluste von Eisen und Kupfer vorkommen.

Bisher behandelten wir an der Klinik für Berufskrankheiten in Prag auf diese Weise ungefähr 150 Patienten, wobei wir keine sichtbaren Abweichungen, die eine Störung der Eisen- oder Kupfer-Umwandlung bezeugen würden, beobachteten, bis auf einige Fälle, in welchen es schien,

daß die Menge des Blutfarbstoffes sich nicht rasch genug nachbildet. Obgleich man aus dem ganzen Verlaufe der Eisenausscheidung im Urin während der Kur schließen kann, daß die Eisenvorräte, die im Organismus ursprünglich vorhanden waren, sich erschöpfen, kann man jedoch voraussetzen, daß bei einer kurzfristigen Kur die Aufnahme dieser Metalle durch die Nahrung zum Erhalten ihres genügenden Spiegels ausreicht. Aus diesem Grunde empfehlen wir, in den Pausen zwischen den Injektionen geeignete Eisen- und Kupferpräparate zu verabreichen.

Hinsichtlich der peroralen langfristigen CaEDTA-Verabreichung, wie man sie jetzt zum präventiven Zwecke zu empfehlen beginnt, haben wir keine genügenden Erfahrungen. Wir sind der Meinung, daß die Ergebnisse dieser Arbeit zur Vorsicht mahnen, um so mehr als bei der peroralen Verabreichung wahrscheinlich Eisen und Kupfer bereits in den Verdauungsorganen komplexgebunden wird.

Zusammenfassung

Es wurden Veränderungen des Eisen- und Kupferspiegels im Blutserum und der Ausscheidung der beiden Metalle nach Verabreichung des Calciumdinatriumsalzes der Äthylendiamintetraessigsäure bei einer Gruppe von gesunden, nicht bleiexponierten Personen und bei einer Gruppe von chronisch Bleivergifteten verfolgt. Der Eisen- und Kupfergehalt im Blutserum der beiden Gruppen wurde nach der Injektion erhöht, mit einem Maximum um die 4.—5. Std nach der Verabreichung. Auch der Verlauf der Ausscheidung der beiden Metalle im Urin war der gleiche bei der Kontrollgruppe als auch bei den chronisch Bleivergifteten. Am Tage der Injektion wurde durchschnittlich 12mal mehr Eisen und 4mal mehr Kupfer ausgeschieden. Bei einer wiederholten Verabreichung sank die Menge des ausgeschiedenen Eisens, woraus man schließen kann, daß die Eisenvorräte im Organismus sich erschöpften.

Literatur

Barrer, A. P., and W. M. Fowler: Urinary Iron Excretion. J. Lab. clin. Med. **23**, 148 (1937). — Bassett, S. H., C. A. Elden and W. S. McCann: Mineral Exchange of Man. J. Nutr. **5**, 1—28 (1932). — Chaloupka, M., R. M. Leverton and E. Diedrichsen: Serum Iron and Hemoglobin Values of 275 healthy Women. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **77**, 677 (1951). — Dahl, S.: Serum Iron in Normal Women. Brit. med. J. **17**, 731 (1948). — Donner, L., u. S. Daum: (1) Über den Kupferstoffwechsel beim Menschen. Mitt. I. Normalwerte im Blut, Urin und Stuhl. Čas. Lék. čes. **88**, 950 (1949). — (2) Über die Eisenveränderungen im Serum und die Fähigkeiten des Blutserums das Eisen bei einigen kränklichen Zuständen zu binden. Čas. Lék. čes. **91**, 393 (1952). — Figueroa, W. G., W. S. Adams, F. W. Davis and S. H. Bassett: The Effect of Disodium Calcium Versenate on Iron Excretion in Man. J. Lab. clin. Med. **46**, 534 (1955). — Fišerová-Bergerová, V.: Methode zur Kupfer- und Eisenbestimmung in biologischen Flüssigkeiten nach der Komplexon-Therapie. Pracov. Lék. **10**, 25 (1958). — Fowler, W. M., A. P.

Barrer: Plasma Iron: Normal Values; Response following Medication. Amer. J. med. Sci. **223**, 633 (1952). — Henriques, V., u. H. Roland: Zur Frage des Eisenstoffwechsels. Biochem. Z. **201**, 479 (1928). — Leverton, R. M., E. S. Binkley: The Copper Metabolism and Requirement of Young Women. J. Nutr. **27**, 43 (1944). — Munch and S. Peterson: (1) On the Amount of Copper in Human Erythrocytes at Different Serum Copper Levels. J. clin. Lab. Invest. **2**, 53 (1950). — (2) On the Copper Content in Urine in Proteinuria. J. clin. Lab. Invest. **2**, 337 (1950). — Rabinowitch, J. M.: The Copper Content of Urine of Normal Individuals. J. biol. Chem. **100**, 479 (1933). — Rieders, F.: Effects of intravenous disodium calcium ethylendiamine tetraacetate ($Na_2CaEDTA$) on urinary excretion of Pb, Fe, Cu and Zn in man. Fed. Proc. **14**, 382 (1955). — Scott, J. M.: The Metabolism of Iron in Pregnant Patients treated with Massive Drip Infusion. J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp. **61**, 641, (1954). — Teisinger, J., u. J. Srbová: Zur Frage der Therapie der chronischen Bleivergiftung mit dem Calciumdinatriumsalz der Äthylendiamintetraessigsäure. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **14**, 579 (1956). — Vanotti, A., u. A. Delachaux: Der Eisenstoffwechsel und seine klinische Bedeutung. Basel 1942. — Ventura, S., and J. C. White: The Determination of Iron and Copper in Single Serum Sample. Analyst **79**, 39 (1954).

Prof. Dr. Jaroslav Teisinger und Dr. Věra Fišerová-Bergerová,
Prag II (ČSR), Karlovo náměsti 32

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 16, S. 490—502 (1958)

Aus dem Institut für Arbeitshygiene und Berufskrankheiten und dem Institut für Geburtshilfe und Gynäkologie, Bukarest]

Beiträge zum Studium des Einflusses gynäkologischer Erkrankungen auf die Arbeitsleistung am laufenden Band in der Konfektionsindustrie

Von

A. Köppich, I. Mihăilă und H. Strejan, Bukarest

Mit 5 Textabbildungen

(Eingegangen am 11. Januar 1958)

Das Studium der Frauenarbeit in Zusammenhang mit ihrer Stellung in den verschiedenen sozialen Formen hat gezeigt, daß die Frau imstande ist, gewisse Arbeiten zu leisten, die denen des Mannes gleichkommen.

Die sozialen wie auch die biologischen Vorgänge: Menstruation, Schwangerschaft, Geburt, Stilltätigkeit u. a., stellen die Frau vor Schwierigkeiten, die sich von denen des Mannes bei weitem unterscheiden. Aus diesem Grunde wird eine ganz besondere Rücksicht in bezug auf den Einfluß der Industriearbeit und andere Beschäftigungen auf den Organismus der Frau genommen. Auf diese Weise werden ihr auf Grund wissenschaftlicher Angaben die nötigen Arbeitsbedingungen geschaffen.

In den letzten Jahren wurden einige Untersuchungen im Zusammenhang mit der Frauenarbeit in der Industrie unternommen. Wir führen die Forschungen von Z. B. Smeliansky, Z. I. Israelson, G. I. Caplun u. Mitarb. (1949), Fekete-Farkas (1953), D. Davidovici u. Mitarb. (1956) an. Auch in unserem Lande wurden Forschungen von kleinerem Ausmaße in verschiedenen Industriezweigen, wie: Textil-Leder-Industrie sowie in Bergbau (Blei), Transport und an Telefonistinnen unternommen. Wir führen folgende Verfasser an: B. Golderberg, A. Köppich u. Mitarb., M. Wassermann u. Mitarb. Es handelt sich jedoch nur um vereinzelte Nachforschungen, und demzufolge konnte ihre praktische Verwertung nicht genügend erprobt werden.

Von diesen Voraussetzungen ausgehend, hat das Institut für Arbeitshygiene und Berufskrankheiten Bukarest in der Volksrepublik Rumänien in Zusammenarbeit mit dem Zentrum für Geburtshilfe und Gynäkologie im Laufe der Jahre 1954—1957 Forschungen über den Einfluß der Konfektionsarbeit auf den weiblichen Organismus in seinen verschiedenen physiologischen und pathologischen (gynäkologischen) Zuständen wie auch über den Einfluß dieser Zustände auf die Arbeitsfähigkeit angestellt.

Es wurden 258 Arbeiterinnen in einem Konfektionsbetrieb von Bukarest untersucht, und zwar 173 Arbeiterinnen an der Nähmaschine und 85 Büglerinnen, die am laufenden Band arbeiten.

Die bei den Untersuchungen angewandten Arbeitsmethoden

a) Es wurde der Gesundheitszustand der Arbeiterinnen durch eine allgemeine klinische Untersuchung unter Beteiligung des Internisten, Neurologen, Gynäkologen, Endokrinologen und Ophthalmologen festgestellt. Die klinischen Untersuchungen wurden durch Laborproben und biopathographische Daten bezüglich der Arbeits- und Lebensbedingungen vervollständigt.

Im Laufe der Anamnese wurde besonderer Wert auf die Ätiologie der Menstruationsstörungen und der metroadnexiellen Schädigungen gelegt. Es wurden wiederholte Untersuchungen an Arbeiterinnen mit Menstruationsstörungen und mit Metroadnexitiden in Abständen von 3—6 Monaten vorgenommen.

Bei der Durcharbeitung und Deutung des studierten Materials haben wir auf Grund der Anamnese die Morbidität der Frau vor dem Eintritt in die Konfektionsindustrie von der des letzten Arbeitsplatzes getrennt. Auf diese Weise ist es uns gelungen, eine Reihe von Irrtümern in bezug auf die Begründung des Zusammenhanges zwischen der Morbidität der Frau und der Arbeit zu vermeiden.

b) Die Reaktionen des Organismus während der Arbeit wurden durch die stereotype Arbeitsleistung und die Dynamometrie der Fingerbeugemuskeln im Laufe des Arbeitstages festgestellt.

Der Arbeitsvorgang

Die *Arbeiterinnen an der Nähmaschine* haben eine sitzende Stellung, sie haben die Aufgabe, durch Drücken und Heben des Fußes an dem Pedal die Nähmaschine entweder in Bewegung zu setzen oder sie anzuhalten. In derselben Zeit sind sie verpflichtet, das Arbeitsmaterial zu handhaben, infolgedessen verrichten sie eine fließende Arbeit, die aus dem Gang der Maschine und aus dem Vorbereiten des Arbeitsmaterials mit der Hand besteht. Das Eintragen eines neuen Arbeitsmaterials in den Arbeitsgang wird durch eine breite Bewegung der rechten Hand verrichtet. Da die Näherinnen in der Konfektionsarbeit täglich 350—400 solche Bewegungen zu verrichten genötigt sind, glauben wir, daß dadurch das Statische in der sitzenden Arbeitsstellung ausgeglichen wird. Die Näherinnen haben gewöhnlich eine sehr genaue Arbeit, welche sich aus der Koordination des visualen und des motorischen Analysators ergibt. Ihre Arbeit benötigt eine bedeutende Anspannung des zentralen Nervensystems. Die Dauer eines jeden Arbeitsabschnittes hängt von dem Rhythmus des Fließbandes ab, welcher zwischen $1^1/_2$—4 min schwankt.

Die *Büglerinnen* arbeiten in orthostatischer Stellung mit einem Bügeleisen, das 3—12 kg schwer ist. Das Bügeln nimmt die oberen Gliedmaßen in Anspruch und ist mit kleinen Bewegungen des ganzen Körpers verknüpft. Das Drücken auf das Bügeleisen bedeutet eine statisch komplexe Stellung, welche den ganzen Körper in Anspruch nimmt. Die orthostatische Stellung während des Arbeitstages übt einen bedeutenden Einfluß auf die intraabdominellen Organe der Frau aus. Das Bügeln wird durch einen komplexen Arbeitsstereotypus zustande gebracht. Die Büglerinnen sind auch anderen Arbeitsschädigungen ausgesetzt (Hitze, Gase aus den gefärbten Stoffen usw.).

Die Arbeit an dem *Fließband* ist dadurch charakterisiert, daß das Nähmaterial wie auch die halbfertigen Arbeitsprodukte durch ein mechanisch bewegtes Band weiter befördert werden.

In diesem Arbeitssystem ist das technische Verfahren der Arbeit in kleine Verrichtungen zergliedert. Ein anderes charakteristisches Merkmal des Fließbandes ist, daß an jedem Arbeitsplatz eine andere Arbeitsphase verrichtet wird, damit am Ende des Fließbandes die Arbeitsprodukte fertig konfektioniert erscheinen. Die Arbeiterinnen sind während des Arbeitsvorganges voneinander abhängig, so daß die Vergrößerung der Produktivität das Ergebnis einer Beschleunigung in dem Rhythmus einer jeden einzelnen Arbeiterin sein muß. Da die Arbeiterinnen voneinander sich durch eine verschiedene Reaktionsfähigkeit des Gesamtorganismus durch verschiedene technische Vorbildung, Alter und Gesundheit unterscheiden, wird der Rhythmus des Fließbandes von jeder einzelnen Arbeiterin durch eine verschiedene Inanspruchnahme von seiten des zentralen Nervensystems verwirklicht. Die fähigeren Arbeiterinnen werden ungeduldig, wenn die Arbeit irgendwo stecken bleibt, dagegen werden die Schwächeren unruhig, wenn sie sehen, daß ihretwegen die Arbeit nicht gut geht. Dazu kommt noch die Belohnung der Arbeiterinnen, die zu vielen Unzufriedenheiten zwischen ihnen führt, da ein Fließband mehr leisten kann als das andere, aber eine Person an demselben Band nicht mehr als die andere. Wir können annehmen, daß sich diese zahlreichen Konflikte im Gesundheitszustand des Organismus wiederspiegeln.

Besprechung der Ergebnisse

a) Der Einfluß des laufenden Bandes auf die gynäkologische Morbidität der Frau in der Konfektionsindustrie. (s. Abb. 1a—c). Die gynäkologische Morbidität der Frau wurde in Cyclusstörungen, Metroadnexitiden, genitale Lageveränderungen, gutartige Tumoren und Sterilität eingeteilt. Infolge des großen Prozentsatzes an Cyclusstörungen und Metroadnexitiden befaßt sich unser Studium hauptsächlich mit denselben.

Die Mehrzahl der Frauen, 67,4%, sind zwischen 20—40 Jahre, 17,05% unter 20 Jahren, der Rest über 40 Jahre alt. Diese Tatsache erklärt den geringen Prozentsatz (10,47%) der *statischen Störungen* in unserem Studium und deren Unwesentlichkeit in Zusammenhang zwischen Arbeit und Morbidität der Frau.

Als *Menstruationsstörungen* betrachten wir die Störungen in Rhythmus, in der Quantität und Dauer der Menstruation, für sich allein oder kombiniert. Von den 285 beobachteten Arbeiterinnen wiesen 212 (82%) Cyclusstörungen auf. Von der Gesamtziffer der 212 Cyclusstörungen sind 65 (30,66%) wesentliche Störungen mit Auswirkung auf den Allgemeinzustand der Frau, der Rest kann als leichte Störungen ohne besondere Auswirkung auf den Organismus, betrachtet werden. Die Cyclusstörungen treten bei 159 (75%) vor dem Eintritt ins Arbeitsfeld auf und nur bei 55 (25,6%) nach diesem. Aus der letzteren Kategorie wiesen nur 26 (12,3%) diese Störungen nach dem Beginn der Arbeit in der Konfektionsindustrie auf.

Aus der Analyse der 26 Fälle mit Cyclusstörungen nach dem Eintritt in die Konfektionsindustrie geht hervor, daß 19 Fälle eine bestimmte Ursache (Fehlgeburten, pathologische Geburten, Entzündungen) und nur

7 Fälle eine ungeklärte Ätiologie haben. Aus einer Gruppe von 35 Arbeiterinnen, welche 3—6 Monate nach der ersten Kontrolle aufs neue untersucht wurden, waren nur bei 3 (8,5%) die Störungen verschlimmert, jedoch bei 27 (77,2%) waren sie unverändert und bei 5 (14,2%) gebessert. Bei 13 Arbeiterinnen waren die Menstruationsstörungen von Hyperthyreose begleitet, bei 17 von nervöser Asthenie, was auf eine pluriglanduläre Korrelation in den ersteren Fällen und auf eine neuroendokrine in den letzteren hinweist.

Aus der Gesamtzahl der 258 untersuchten Frauen wurde in 64 (24,8%) Fällen die Diagnose auf *Metro-adnexitiden* gestellt.

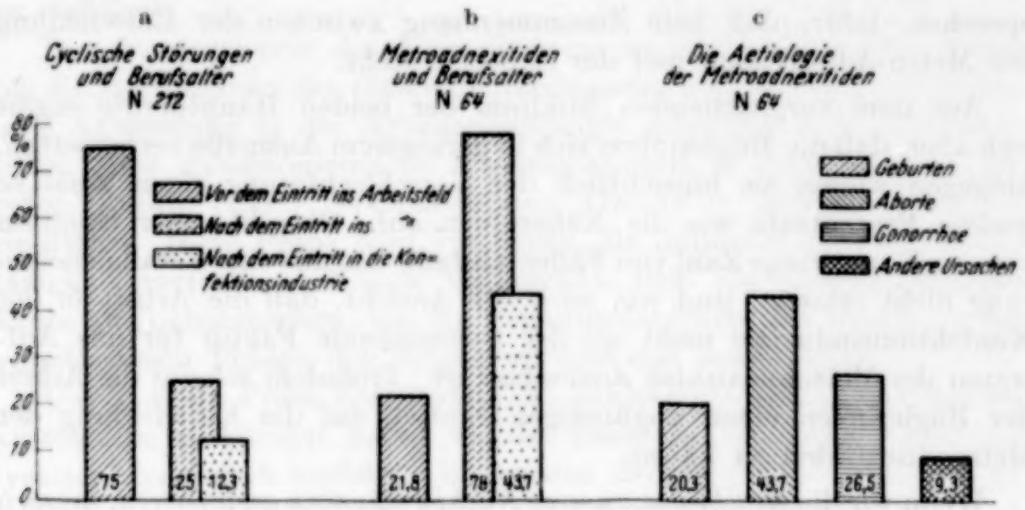

Abb. 1a—c. Die gynäkologische Morbidität in der Konfektionsindustrie

Die anatomisch-klinischen Formen, unter welchen die Metroadnexitiden auftraten, sind folgende: 6 Cervicitiden, 16 Salpingitiden, 5 Parametritiden, 15 Perimetritiden, 33 Metroadnexitiden. Hinsichtlich des klinischen Verlaufes fanden wir 62 chronische und 2 akute Formen. Ein Vergleich der beiden Hauptberufe ergab keinen bedeutenden Unterschied in der Häufigkeit der beiden Krankheiten.

Die Metro-Adnexitiden traten in folgender Ordnung auf: 14 (21,8%) vor, 50 (78,1%) nach dem Eintritt ins Arbeitsfeld; davon 28 (43,7%) nach dem Eintritt in die Konfektionsindustrie.

Wir können dem Auftreten einer relativ großen Anzahl von Metroadnexitiden nach dem Eintritt in die Konfektionsindustrie keine allzu große Bedeutung in bezug auf den Zusammenhang zwischen Arbeit und Krankheit beimessen, da der bestimmende Faktor für das Auftreten der Metroadnexitiden in der Mehrzahl der Fälle folgendermaßen begründet ist; 28 (43,2%) Fälle Fehlgebutren, 17 (26,5%) Gonokokkeninfektionen, 13 (20,3%) Geburten, 6 (9,3%) andere Ursachen.

Was den auslösenden Faktor für das Auftreten der Metroadnexitiden anbelangt, so dürfen wir, abgesehen von dem Faktor Arbeit in der Konfektionsindustrie, nicht den gleichzeitigen Kraftaufwand der Frau *im Haushalt* vergessen; von 64 Frauen mit Metroadnexitiden versehen 54 den Haushalt ohne jede Hilfe.

Wir haben nach Ablauf von 6 Monaten 55 Fälle kontrolliert, um den Verlauf der Metro-Adnexitiden verfolgen zu können. Von diesen haben sich 18 (32,7%) gebessert, 15 (27,2%) verschlimmert und 22 (40%) blieben unverändert. Von den verschlechterten waren 8 Fälle 127 Tage arbeitsunfähig. Die Zahl der gebesserten und unveränderten Fälle übersteigt 2,5mal die Zahl der verschlechterten. Diese Tatsachen sprechen dafür, daß kein Zusammenhang zwischen der Entwicklung der Metro-Adnexitiden und der Arbeit besteht.

Aus dem vergleichenden Studium der beiden Hauptberufe ergibt sich aber, daß die Büglerinnen sich in geringerem Ausmaße verbesserten, hingegen wiesen sie hinsichtlich der Verschlechterung einen 2mal so großen Prozentsatz wie die Näherinnen auf. Obwohl unser Studium eine noch zu geringe Zahl von Fällen umfaßt, das uns eine Verallgemeinerung nicht erlaubt, sind wir doch der Ansicht, daß die Arbeit in der Konfektionsindustrie nicht als der bestimmende Faktor für das Auftreten der Metroanexitiden anzusehen ist. Trotzdem scheint die Arbeit der Büglerinnen einen ungünstigen Einfluß auf die Entwicklung der Metroadnexitiden zu haben.

Wenn wir die *Ergebnisse unserer Nachforschungen analysieren*, müssen wir uns fragen, weshalb die Anzahl der Menstruationsstörungen in der Konfektionsindustrie größer ist als die uns aus der Literatur bekannten Angaben. Diese Tatsache ist teils dadurch zu erklären, daß die Mehrzahl dieser Nachforschungen aus einer Morbiditätsstatistik auf Grund von Krankheitszeugnissen und temporärer Arbeitsunfähigkeit oder von sozialärztlichen Untersuchungen (Schröder 1950, Fekete-Fărkaş 1953) stammen, teils dadurch, daß sich einerseits in dieser Gruppe eine relativ große Anzahl von Jungfrauen, 74 (28,7%) mit einer neuro-endokrinen Labilität befanden; anderseits gehören zu dieser Gruppe die Fälle mit metroadnexiellen Schädigungen (64 = 24,8%), und die, welche sich in der Menopause befinden. Schließlich kommen die Unterschiede dadurch, daß wir als Cyclusstörungen auch die ganz leichten Unregelmäßigkeiten betrachteten.

Wie begründen wir in unserem Studium die Tatsache, daß die Arbeit in der Konfektionsindustrie die Morbidität der Frau nicht beeinflußt?

Sowohl in den Fällen von Menstruationsstörungen, wie auch in denen von Metroadnexitiden wird die genaue Ätiologie festgestellt, die eine andere ist als der Arbeitsfaktor.

b) Die gynäkologische Morbidität der Frau und gewisse Reaktionen des Motorischen Analysators. Gleichzeitig mit dem Studium der gynäkologischen Morbidität der Frau (Cyclusstörungen und Metroadnexitiden) und zwecks Feststellung eines eventuellen Zusammenhanges in diesen Fällen mit der Arbeitsfähigkeit haben wir gewisse Reaktionen des motorischen Analysators verfolgt. Da wir von der Tatsache ausgehen, daß eine gewollte motorische Tätigkeit von langer Dauer die gesamte Reaktivität des Organismus unterordnet, haben wir versucht, die Beziehungen zwischen gewissen Formen der gynäkologischen Morbidität der Frau und den dynamometrischen Veränderungen der Fingerflexoren und der stereotypen Dynamik während der Arbeit zu verfolgen.

Die *Dynamometrie der Fingerflexoren* ist eine gewöhnliche Probe für die Bestimmung des Gesundheitszustandes und hat in weitem Ausmaß Anwendung in der Arbeitsphysiologie gefunden. Ufland unternahm 1934 dynamometrische Untersuchungen in verschiedenen Berufen, Leinic (1952) bei Melkerinnen, Ozolin u. Mitarb. (1952) bei Sportlern. Diese Probe wird von ihnen als Indicator für die Arbeitsfähigkeit betrachtet. Noack verwendete 1956 die dynamometrische Probe im Laboratorium, um die Leistungsfähigkeit der Frauen in den verschiedenen Phasen des Menstruationscyclus festzustellen.

Um in dieser Probe den Einfluß der subjektiven Faktoren möglichst ausschalten zu können, haben wir die Reaktion des motorischen Analysators dynamisch verfolgt. Es wurden derartige Proben an 144 Arbeiterinnen angestellt, und zwar an 121 Arbeiterinnen an der Nähmaschine und an 23 Büglerinnen, 4—5mal täglich und an 3—4 verschiedenen Tagen der Woche. Die Dynamometrie der Fingerflexoren wurde durch 5 aufeinanderfolgende Proben von maximaler Kontraktion, welche ebenso viele starke Impulse des Nervensystems darstellen, vorgenommen. Auf diese Weise haben wir versucht, den dynamometrischen Wert dieser Impulse festzustellen, um aus deren Veränderungen auf den Zustand der Arbeitsfähigkeit dieser Frauen schließen zu können. Die dynamometrischen Ergebnisse wurden konventionell in Kategorien eingeteilt, und zwar in kleinere Werte (bis 20 kg), mittlere (20—26 kg), große Werte (über 26 kg) der Druckkraft; als Müdigkeitsanzeichen dienten veränderliche und verminderte Werte. Aus der Gruppe der beobachteten Arbeiterinnen wurden 15 Frauen, welche gynäkologische Erkrankungen gleichzeitig mit anderen Krankheiten aufwiesen, nicht in Betracht genommen, da in diesen Fällen der Zusammenhang zwischen der gynäkologischen Morbidität und den dynamometrischen Ergebnissen unmöglich ist.

Wenn wir den Zusammenhang zwischen der gynäkologischen Morbidität der Frau und zwischen den Reaktionen des motorischen

Analysators untersuchen, finden wir bei über 75% der Fälle mit Metroadnexitiden kleine Werte und Ermüdbarkeit. In keinem einzigen Fall fanden wir große dynamometrische Werte in dieser Morbiditätsgruppe, woraus man auf einen wahrscheinlichen Einfluß dieser Erkrankung auf die Arbeitsfähigkeit schließen kann.

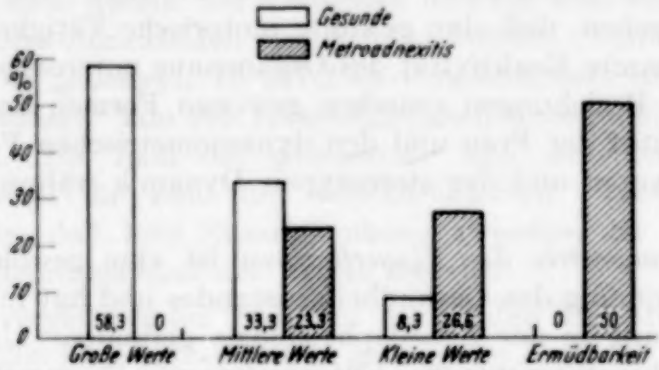

Abb. 2. Die dynamometrischen Werte bei Metroadnexitis und der Kontrollgruppe

Bezüglich der wichtigen Cyclusstörungen stellen wir ein Vorherrschen der kleinen Werte und der Ermüdbarkeit gegenüber den mittleren und großen Werten fest. Bemerkenswert ist der Fall einer Arbeiterin an der Nähmaschine im Alter von 30 Jahren, welche an Metroadnexitis und Dysmenorrhoe leidet und am ersten Tag der Menstruation die niedrigsten Werte aufweist.

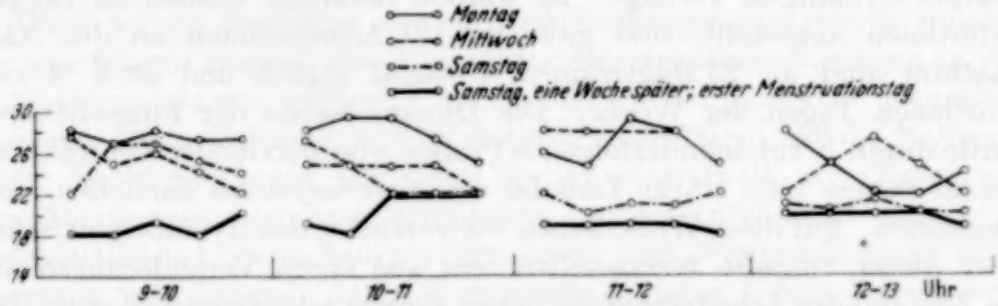

Abb. 3. Die Dynamik der Fingerflexorenkraft an verschiedenen Tagen der Woche bei einem Fall mit Dysmenorrhoe (A.M.)

Die leichten Cyclusstörungen ergeben keine bedeutenden Veränderungen in den dynamometrischen Werten. Wenn wir einen Vergleich zwischen den dynamometrischen Werten bei den wichtigen Gruppen von gynäkologischer Morbidität und den gesunden Frauen, die uns als Kontrollgruppe dienten, machen, stellen wir bei den gesunden Frauen ein Vorherrschen der großen und mittleren Werte fest.

Trotzdem die Anzahl der Büglerinnen, die wir beobachteten, eine kleine ist, haben wir festgestellt, daß sie am meisten große und mittlere dynamometrische Werte aufweisen. Diese Tatsache ist zum Teil durch

die stärker entwickelte Muskelkraft dieser Arbeiterinnen bedingt. Die bei den 121 Näherinnen und 23 Büglerinnen festgestellten dynamometrischen Werte waren folgenderweise verteilt: große Werte bei 19 (15,7%), Näherinnen und 10 (43,4%) Büglerinnen, mittlere Werte bei 31 (25,6%) Näherinnen und 5 (21,7%) Büglerinnen, kleine Werte bei 33 (26,6%) Näherinnen und 3 (13%) Büglerinnen und Ermüdbarkeit bei 38 (31,4%) Näherinnen und 5 (21,7%) Büglerinnen.

In bezug auf das Alter der Arbeiterinnen haben wir festgestellt, daß der höchste Prozentsatz 73% der Fälle mit kleinen dynamometrischen Werten und Ermüdbarkeit der Altersgruppe von 27—30 Jahren gleichkommen, in welcher die Mehrzahl der gynäkologischen Störungen zu finden ist.

Tabelle 1. *Die dynamometrischen Werte bei verschiedenen gynäkologischen Morbiditätsgruppen*

	Arbeiterinnen							
	mit großen Werten (über 26 kg)		mittleren Werten (20—26 kg)		kleinen Werten (unter 20 kg)		Ermüdbarkeit	
	N	%	N	%	N	%	N	%
1. Gesunde Arbeiterinnen .	7	58,3	4	33,5	1	8,3	—	—
2. Leichte Cyclusstörungen . .	12	22,6	14	26,4	9	16,9	13	33,9
3. Bedeutende Cyclusstörungen	5	14,7	9	26,4	10	29,4	10	29,4
4. Metroadnexitiden	—	—	7	23,3	8	26,6	15	50
5. Gynäkologische Erkrankungen u. a.	5	33,3	2	13,3	8	53,3	—	—

Wir haben bei einer Gruppe von 30 Näherinnen gleichzeitig mit den dynamometrischen Bestimmungen auch die *Dynamik des Arbeitsstereotyps* verfolgt, um eventuelle Beziehungen zwischen der gynäkologischen Morbidität der Frau und der Arbeitsfähigkeit festzustellen.

Die nervistische Auffassung gibt zu, daß im Organismus während des Arbeitsvorganges bei regelmäßigem Ablauf desselben sich eine dauernde Anpassung des Organismus durch eine Vielheit von bedingten Reflexen bildet, die zu dynamischen Stereotypen führen. Das Stereotyp der Arbeit wurde durch eine ununterbrochene graphische Registrierungsmethode des Arbeitsprozesses festgestellt. Diese Methode wurde von einem der Mitarbeiter (Mihăilă) im Rahmen der Abteilung für Arbeitsphysiologie unseres Institutes ausgearbeitet. Mit deren Hilfe erhalten wir ein Aktogramm, aus welchem die einzelnen Elemente des Arbeitsprozesses hervorgehen: Hauptarbeit, Hilfsarbeit, Selbstbedienung,

technische Pausen und Unterbrechungen. Durch diese Analyse kann man die Dynamik des Arbeitsstereotyps während eines ganzen Arbeitstages verfolgen.

In der Dynamik des Stereotyps der Arbeit spiegeln sich die Veränderungen der Arbeitsfähigkeit, die technische Gewandtheit und die Ermüdungserscheinungen wieder. Die Auswertung des Arbeitsstereotyps wurde nach folgenden Kriterien ausgeführt: 1. Die Fälle, bei welchen die Entwicklung der einzelnen Arbeitsteile übereinstimmte und deren Dauer in der Mitte und gegen Ende des Arbeitstages eine leichte Steigerung erfuhr, die nicht mehr als um 15% die Ausgangswerte überstieg, wurden von uns als normaler Arbeitsstereotyp mit dauerndem Rhythmus angesehen.

2. Als Stereotyp mit gesteigertem Rhythmus betrachten wir dasjenige, in welchem die Werte der Arbeitselemente eine fortlaufende Senkung zeigen, und deren Dauer bis zum Ende des Arbeitstages im allgemeinen um 30% kleiner sind als die zu Beginn des Tages.

3. Als Stereotyp mit abfallendem Rhythmus, begleitet von betonter Müdigkeit, wurde dasjenige betrachtet, dessen Arbeitselemente im Laufe des Tages große Veränderungen aufwiesen und dessen Werte gegen Tagesende über 30% gegenüber den Anfangswerten anstiegen.

Da unsere Untersuchungen an Arbeiterinnen am Fließband unternommen wurden, konnten wir weder die Quantität noch die Qualität der Arbeit in Betracht ziehen, da die Produktion hier von der ganzen Kollektivität abhängig ist.

Tabelle 2. *Die Dynamometrie und der Stereotypus bei der Kontrollgruppe und bei den Arbeiterinnen mit bedeutenden Cyclusstörungen und mit Metroadnexitiden*

	Dynamometrische Angaben						Stereotypusangaben					
	Arbeiterinnen											
	mit großen Werten		mit mittleren Werten		mit kleinen Werten		mit gesteigertem Rhythmus		mit gleichem Rhythmus		mit sinkendem Rhythmus	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Kontrollgruppe . . .	4	33,3	8	66,6	—	—	3	25	6	50	3	25
Arbeiterinnen mit bedeutenden Cyclusstörungen und Metroadnexitiden	2	12,5	9	56,2	5	31,2	—	—	9	44,4	10	55,5

Wir haben die Gruppe der 30 Arbeiterinnen in 2 Gruppen geteilt, und zwar in eine Kontrollgruppe, bestehend aus 12 gesunden Arbeiterinnen, und eine zweite Gruppe von 18 Arbeiterinnen mit wesentlichen Cyclusstörungen und Metro-Adnexitiden. Beide Gruppen bestanden aus

Frauen in annähernd gleichem Alter und ähnlichen Lebensbedingungen und sozialer Stellung.

In Tabelle 2 zeigen wir die Ergebnisse dieser Untersuchungen. Aus diesen Angaben ist die Übereinstimmung zwischen den zwei Methoden bei beiden Gruppen ersichtlich.

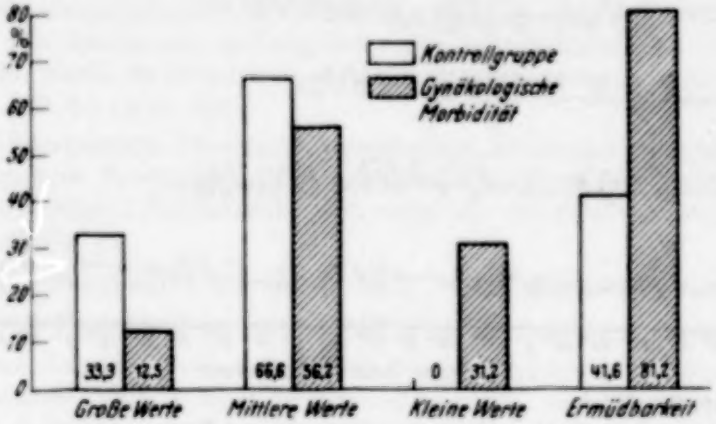

Abb. 4a. Die Dynamometrie bei gynäkologischen Erkrankungen und der Kontrollgruppe N 28

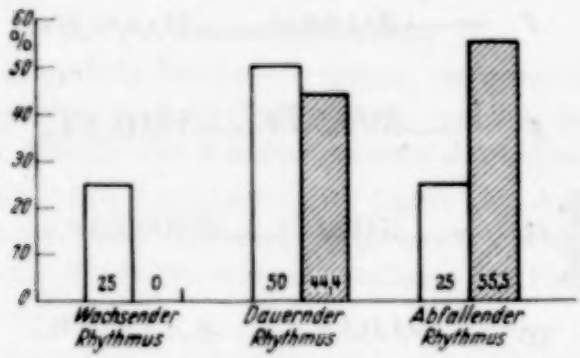

Abb. 4b. Das Arbeitsstereotyp bei denselben Erkrankungen N 30

Die von uns festgestellte Arbeitsfähigkeit wurde durch die gynäkologischen Erkrankungen (bedeutende Cyclusstörungen und Metroadnexitiden) beeinflußt; in den extremen Werten der angewandten zwei Proben sind die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ersichtlich. Mit Hilfe der Dynamik der Stereotypmethode wurde festgestellt, daß die Gruppe mit gynäkologischen Erkrankungen in keinem einzigen Fall einen gesteigerten Arbeitsrhythmus während des Arbeitstages aufweist, hingegen übersteigen die Fälle mit Ermüdungserscheinungen die Probegruppen um das Doppelte.

Trotzdem ist manchmal bei einigen Arbeiterinnen (D. V.; S. P., M. F., N. N. u. a. aus Abteilung 2 desselben Konfektionsbetriebes) der Einfluß der gynäkologischen Morbidität auf die Arbeitsfähigkeit durch eine höhere technische Vorbildung verdeckt.

Wir haben unsere Forschungen fortgesetzt, um nachprüfen zu können, ob irgendein Zusammenhang zwischen der Arbeitsfähigkeit und den verschiedenen Phasen des normalen oder des gestörten Menstrualcyclus vorhanden ist. Die Schlußfolgerungen *desselben* werden den

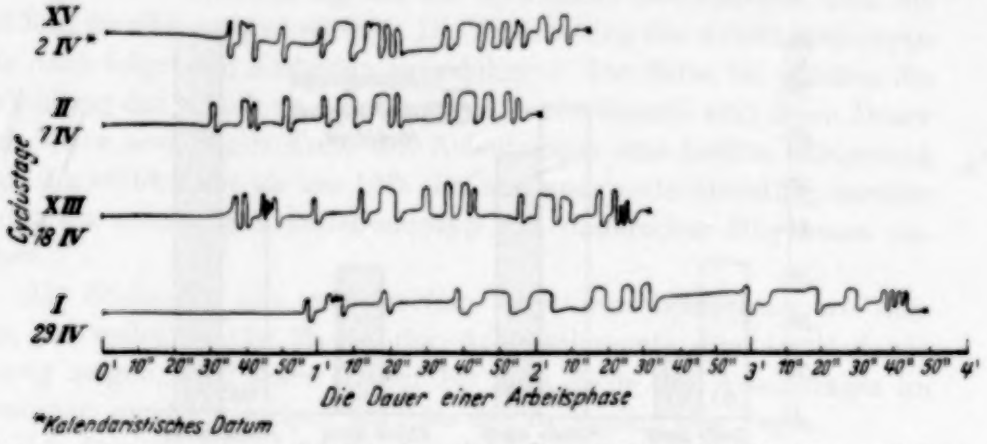

Abb. 5a. Das Arbeitsstereotyp bei einer Arbeiterin mit Metroadnexitis in verschiedenen Tagen des Menstrualcyclus

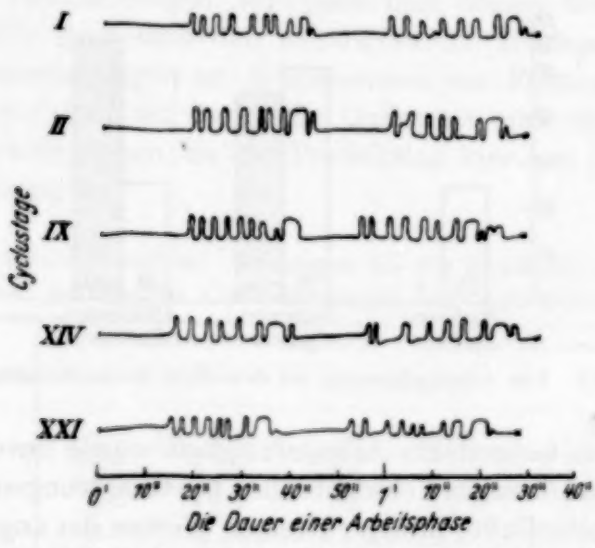

Abb. 5b. Das Arbeitsstereotyp im Verhältnis zum Menstruationscyclus bei einer gesunden Arbeiterin

Gegenstand einer späteren Arbeit ausmachen. Hier möchten wir bloß einen besonderen Fall zeigen, den wir im Laufe unserer Beobachtungen begegneten.

Die Arbeiterin C. J., 29 Jahre alt, aus der 5. Abteilung des Konfektionsbetriebes, in welcher die Arbeit in Gruppen organisiert ist, wurde von uns vom 15. Tage ihres Menstrualcyclus an beobachtet. Sie leidet an einem prämenstruellen Syndrom mit heftigen Schmerzen im Unterleib einige Tage vor und am 1. Tage nach der Menstruation, welche vom 2. Tage an nachlassen,

sowie an einer chronischen Metroanexitis. Die cytovaginale Untersuchung zeigt eine Hyperfoliculinämie.

Bei der ersten Untersuchung (2. 4.), 5 Tage vor einer unregelmäßigen Menstruation, litt sie an prämenstruellen Schmerzen. Sie zeigte einen gewissen Grad von Ermüdbarkeit mit einer um 10% kleineren Arbeitsfähigkeit als bei ihrem optimalen Tage (7. 4.), welcher auf den 2. Menstruationstag fällt. Am 13. Tag des neuen Menstruationscyclus (18. 4.) taucht eine bei ihr schon abgeklungene Genitalentzündung von neuem auf, und zugleich sinkt die Arbeitsfähigkeit um 14%, dann wieder auf die Hälfte im Moment, in dem sich zur Anexitis eine neue Menstruation hinzugesellt (29. 4.) (Abb. 5a).

Die im dynamischen Stereotyp festgestellten Störungen spiegeln sich jedoch nicht in demselben Ausmaß in der Produktivität wieder. Die Anzahl der von der Arbeiterin verfertigten Stücke sinkt erst, wenn die Anexitis von einer neuen Menstruation begleitet ist.

Noch überzeugender ist dieser Fall, wenn wir ihn mit dem Arbeitsstereotyp einer gesunden Frau vergleichen.

N. M. von derselben Arbeitsstelle, 37 Jahre alt, hat ein beständiges Arbeitsstereotyp während eines ganzen Menstruationscyclus, das nicht einmal durch die ersten Tage der Menstruation beeinflußt wird; die Veränderungen der Arbeitsfähigkeit machen nicht mehr als 2—3% aus (Abb. 5b).

Zusammenfassung

Das Studium umfaßt 258 Arbeiterinnen, darunter 173 Arbeiterinnen an der Nähmaschine und 85 Büglerinnen, welche die beiden Grundberufe in einer Fabrik für Kleidungswaren darstellen.

Die Reaktionen des Organismus im Laufe der Arbeit wurden nach den Veränderungen des Arbeitsstereotyps sowie durch die dynamischen Veränderungen der Kraft der Beugemuskulatur der Finger in 3—4 Tagen in der Woche bewertet.

Auf Grund dieser Untersuchungen gelangen die Verfasser zu folgenden Schlüssen:

1. Die Cyclusveränderungen der untersuchten Arbeiterinnen scheinen keine Beziehung zur beruflichen Tätigkeit zu haben.

2. Desgleichen ist der Beruf in der Verursachung von Metroadnexitiden kein determinierender Faktor, kann jedoch einen begünstigenden Einfluß auf den Verlauf solcher Erkrankungen bei den Büglerinnen ausüben.

3. Zwischen der gynäkologischen Morbidität (Cyclusstörungen und metroadnexiale Erkrankungen) und der Arbeitsleistung scheint eine direkte Beziehung zu bestehen.

Diese Fälle bestätigen den Wert unserer Methode, welche sogar die feinsten Anzeichen der Ermüdung wiedergibt, die noch durch die Willenskraft der Arbeiterin beherrscht werden können und demzufolge keinen Einfluß auf die Produktivität ausüben.

Literatur

Davidovici, D., M. Milovanov, M. Savicevic, D. Jelicic et P. Gutesa: Contribution à l'étude de l'emploi des femmes dans les transports en commun. Arch. Mal. prof. **16**, 300—320 (1955). — Fekete-Farkaş: A Havivérzés Elmélete és Klinikuma, Akad. Kiadó (Budapest) **1953**. — Goldenberg, B.: Cercetări cu privire la rolul unor noxe profesionale in apariţia şi evoluţia tubulrărilor de ciclu menstrual. Autoreferat, Iaşi, 1956. — Israelson, Z. I., S. I. Caplun, A. A. Letavet, T. D. Pic und Z. B S'melansky: Curs de Igiena Muncii **19**, 253—260. Bucureşti, Ed. de Stad, 1949 — Köppich, A., A. Vitalyos, N. Coja u. E. Menyasz: Cercetări cu privire la munca femeii în industrie. Ocrotirea Sănčtăţii în R. P. R. **1954**, Nr 2, 45—56. — Leinik, M. A.: Contributii la studiul bazelor fiziologice al regimului raţional de muncă şi odihnă, 1952. (Übersetzung I.R.S.). — Mihăilă, I., R. Elias, S. Teich u. G. Badea: Contribuţii metodologice la cercetarea unor prbleme de raţionalizare a muncii in industria de confecţii. Industr. Textilă **1956**, Nr 4/5, 175—181, 221—225. — Noack, H.: Schwankungen der muskulären und psychomotorischen Leistungsfähigkeit der Frau im Menstruationszyklus. Zbl. Gynäk. **78**, 1996—2001 (1956). — Ozolin, N. G.: Experienţa folosirii dinamometriei pentru fixarea modificării tonusului sistemului nervos al sportivului în procesul antrenamentului. Teoria şi practica culturii fizice **1952**, Nr 12, 1—12 (Übersetzung I.R.S.). — Schroder, R.: Zusammenfassendes Referat über die Vorträge der Emmerich Aresin, Sommer, Lorek zum Thema Frauenarbeit. Zbl. Gynäk. Kongr.-H. **72**, 1709—1724 (1950). — Smeleanski, Z. B.: Căile principale de studiu a stării sănătăţii femeilor muncitoare din întreprinderile industriale. Akuş. i Ginek. **1950**, Nr 6, 12—18 (Übersetzung I.R.S.). — Ufland, I. M.: Einfluß des Lebensalters, Geschlechts, der Konstitution und des Berufs auf die Kraft verschiedener Muskelgruppen. — Arbeitsphysiologie **6**, 653 (1934). Wassermann, M.: Igiena muncii în industria textilă, Aufl. C.G.M. Bucureşti 1951.

Dr. Anna Köppich, Bukarest (Rumänien)
Institut für Arbeitshygiene und Berufskrankheiten, Sos. Stefan cel Mare Nr. 89

Aufnahmebedingungen

I. Sachliche Anforderungen

Der Inhalt der Arbeit muß dem Gebiet der Zeitschrift angehören.

Die Arbeit muß wissenschaftlich wertvoll sein und Neues bringen. Bloße Bestätigung bereits anerkannter Befunde können, wenn überhaupt, nur in kürzester Form aufgenommen werden. Dasselbe gilt von Versuchen und Beobachtungen, die ein positives Resultat nicht ergeben haben. Arbeiten rein referierenden Inhalts werden abgelehnt, vorläufige Mitteilungen nur ausnahmsweise aufgenommen. Polemiken sind zu vermeiden; kurze Richtigstellung der Tatbestände ist zulässig. Aufsätze spekulativen Inhalts sind nur dann geeignet, wenn sie durch neue Gesichtspunkte die Forschung anregen.

II. Formelle Anforderungen

Das Manuskript muß leicht leserlich geschrieben sein. Die Abbildungsvorlagen sind auf besonderen Blättern einzuliefern.

Die Arbeiten müssen knapp und sprachlich klar geschrieben sein. Ausführliche historische Einleitungen sind zu vermeiden. Absätze sind nur zulässig, wenn sie neue Gedankengänge bezeichnen. Die Fragestellung kann durch wenige Sätze klargelegt werden. Der Anschluß an frühere Behandlungen des Themas ist durch Hinweis auf die letzten Literaturzusammenstellungen (in Monographien, „Ergebnissen", Handbüchern) herzustellen.

Der Weg, auf dem die Resultate gewonnen wurden, muß klar erkennbar sein; jedoch hat eine ausführliche Darstellung der Methodik nur dann Wert, wenn sie wesentlich Neues enthält.

Jeder Arbeit ist eine kurze Zusammenfassung anzufügen; Inhaltsverzeichnisse können nicht abgedruckt werden.

Von jedem Tatsachenbestand ist in der Regel nur *ein* Protokoll (Krankengeschichten, Sektionsbericht, Versuch) im Telegrammstil als Beispiel mitzuteilen. Das übrige Beweismaterial kann im Text oder, wenn dies nicht zu umgehen ist, in Tabellenform gebracht werden; dabei müssen aber umfangreiche tabellarische Zusammenstellungen unbedingt vermieden werden. (Es wird empfohlen, durch eine Fußnote darauf hinzuweisen, bei welchem Institut das gesamte Beweismaterial angefordert werden kann.)

Die *Abbildungen* sind auf das wirklich unbedingt Notwendige zu beschränken. Kurven, Diagramme usw., die nur zur Illustration von Befunden dienen und ohne weiteres im Text beschrieben werden können, werden zurückgewiesen. Kurze, aber erschöpfende Abbildungsunterschriften erübrigen nochmalige Beschreibung im Text. Unzulässig ist die *doppelte* Darstellung in Tabelle *und* Kurve. *Farbige* Bilder können nur in seltenen Ausnahmefällen Aufnahme finden, auch wenn sie wichtig sind. Für Halbtonbilder (Photos, Mikrophotos, Röntgenbilder, Halbtonzeichnungen) sind reproduktionsfähige, d. h. scharfe, gut durchgezeichnete Vorlagen (Hochglanzabzüge) einzureichen. Die Beschriftung der Abbildungen mit Buchstaben und/oder Ziffern erfolgt durch den Verlag. Die Hinweise sind mit weichem Bleistift auf der Zeichnung oder auf einem über die Vorlage geklebten Deckblatt einzutragen. Für Kurven oder Schwarzweißzeichnungen, die als Strichätzung reproduziert werden sollen, sind saubere, klare Skizzen abzuliefern, die vom Verlag umgezeichnet werden.

Literaturangaben, die nur im Text berücksichtigte Arbeiten enthalten dürfen, erfolgen mit vollständigem Titel der Arbeit, Zeitschriftentitel (in der Abkürzung nach den Periodica Medica), Band-, Seiten- und Jahreszahl (Wochenschriften nur Jahres- und Seitenzahl). Die Literaturangaben sind am Schluß der Arbeit nach den Autorennamen alphabetisch anzuordnen und nicht zu numerieren. Werden mehrere Arbeiten des gleichen Autors zitiert, so ist an der betreffenden Stelle im Text eine in Klammern gesetzte 1, 2 bzw. 3 hinter dem Autorennamen einzufügen. Im Literaturverzeichnis steht diese Zahl, ebenfalls in Klammern gesetzt, vor der betreffenden Arbeit. Bücher müssen mit vollem Titel, Auflage, Ort, Verlag und Jahr zitiert werden.

Die Beschreibung von Methodik, Protokollen und anderen weniger wichtigen Teilen ist für *Kleindruck* vorzumerken. Die Lesbarkeit des Wesentlichen wird hierdurch gehoben.

Das Zerlegen einer Arbeit in mehrere Mitteilungen, um den Anschein größerer Kürze zu erwecken, ist unzulässig.

Doppeltitel sind aus bibliographischen Gründen unerwünscht. Das gilt insbesondere, wenn die Autoren in Ober- und Untertitel nicht die gleichen sind.

Festschriften, Habilitationsschriften und Monographien gehören nicht in den Rahmen einer Zeitschrift.

Die Autoren erhalten von ihren Arbeiten nur eine Fahnenkorrektur. (Die Umbruchkorrektur = Revision wird von der Redaktion verantwortlich gelesen.) Autoren in überseeischen Ländern wird ein Exemplar durch Luftpost, das andere zusammen mit dem Manuskript durch gewöhnliche Post zugesandt. Es wird gebeten, die Fahnenkorrektur sofort durchzusehen und an den Verlag zurückzusenden. Für Autoren in überseeischen Ländern empfiehlt es sich daher, eine vollständige Kopie des Manuskriptes zum Vergleich mit der Fahnenkorrektur bereit zu halten.

In der Korrektur sollen nur Druckfehler verbessert, jedoch keine inhaltlichen oder stilistischen Änderungen vorgenommen werden. 10% der Satzkosten übersteigende Korrekturkosten müssen den Autoren in Rechnung gestellt werden.

Physiologie und Pathophysiologie der Atmung

Von Professor Dr. **P. H. Rossier,** Direktor der Medizinischen Universitäts-Poliklinik Zürich, Dr. **A. Bühlmann,** Zürich, und **K. Wiesinger†.** Zweite, verbesserte und erweiterte Auflage. Mit 95 Abbildungen. VIII, 395 Seiten Gr.-8°. 1958.

Ganzleinen DM 58.60

Inhaltsübersicht: **Historische Einführung.** — **A. Die normale Physiologie der Atmung.** I. Die Lungenatmung. — II. Das Blut als Träger der Atemgase. — III. Der Übergang der Atemgase aus den Alveolen ins Blut. — IV. Die Steuerung der Atmung. — V. Die Gewebeatmung. — VI. Die Cyanose. — VII. Die Dyspnoe. — **B. Untersuchungsmethoden der Lungenfunktion.** I. Spirometrie. — II. Nichtspirometrische Methoden zur Untersuchung der Lungenatmung. — III. Untersuchung der Blutgase. — IV. Kombinierte und zusätzliche Methoden. — V. Der Arbeitsversuch. — VI. Technik des Herzkatheterismus, Berechnungen und Normalwerte. — **C. Pathophysiologie der Atmung.** I. Synthese von Spirometrie und Blutgasanalyse. — II. Die Klassifikation der Lungeninsuffizienz. — III. Die Einteilung der Lungenfunktionsstörungen. — IV. Die Einteilung der verschiedenen Formen der pulmonalen Hypertonie. — **D. Die Klinik der Lungeninsuffizienz.** I. Das chronische Cor pulmonale. — II. Eigentliche Lungenerkrankungen. — III. Beeinflussung der Atmung durch bestimmte Zustände des Körpers. — IV. Sauerstoffmangel und Höhenatmung. — V. Atmung und Sport. — **E. Anhang: Formeln, Korrekturfaktoren, Reagentien, Tabellen.** — **Literatur** nach Sachgebieten geordnet. — **Sachverzeichnis.**

Aus den Besprechungen zur ersten Auflage:

Daß diese Monographie einmal wegen des allgemeinen Interesses, welches dieses Fachgebiet zunehmend beansprucht, zum anderen wegen der Herkunft aus dem Züricher Arbeitskreis um ROSSIER, von dem so viel Grundlegendes auf diesem Gebiet geleistet wurde, eine sichere Aufnahme finden würde, entsprach den Erwartungen .... Dieses überall von eigener Fachkenntnis getragene Werk ermöglicht dem Nichtfachmann dank der sorgfältigen Gliederung und Auswahl in die Pathophysiologie der Atmung und in ihre Beziehungen zur Klinik einzudringen. Der Fachmann wird immer bald die in Diskussion stehenden Probleme erkennen, zu denen das Buch in oft bestechender Art — es sei nur das Kapitel über die Atemmechanik beim Emphysem genannt — führt ...

„Zeitschrift für Kreislaufforschung"

... Die Monographie ist vor allem den Lungenärzten, den Anaesthesisten und Begutachtern der Arbeitsfähigkeit Lungenkranker zur Anschaffung und zum Studium empfohlen. Sie ist ein Standardwerk, das in jedes Lungenfunktionslaboratorium gehört und dem Spezialisten in Pathophysiologie unentbehrlich sein wird.

„Schweizerische Zeitschrift für Tuberkulose"

SPRINGER-VERLAG / BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

Springer-Verlag, Berlin · Göttingen · Heidelberg — Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz AG., Würzburg
Printed in Germany